

10/USU694

JP00/04616

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

10.07.00

REC'D 25 AUG 2000

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 3月 3日

JP00/4616

出 願 番 号

Application Number:

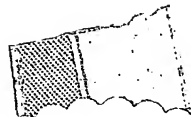
特願2000-058217

4

出 願 人

Applicant (s):

住友製薬株式会社

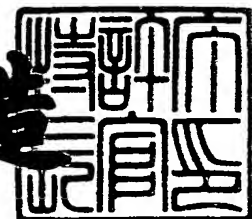


**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月11日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3062663

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 132666  
 【あて先】 特許庁長官殿  
 【国際特許分類】 C07D231/10  
 C07D249/02  
 C07D275/02  
 A61K031/41

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

【氏名】 中塚 正志

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

【氏名】 中谷 庄吾

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

【氏名】 岡田 真一郎

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

【氏名】 坪井 克憲

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社内

【氏名】 西角 文夫

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100107629

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 敏夫

【電話番号】 06-6466-5214

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第201447号

【出願日】 平成11年 7月15日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

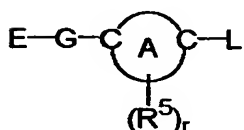
【包括委任状番号】 9710701

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書  
 【発明の名称】 複素芳香環化合物  
 【特許請求の範囲】

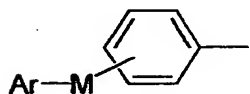
【請求項1】 式:

【化1】



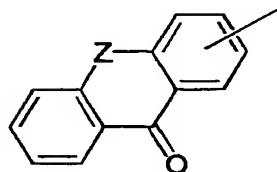
【式中、 Eは式:

【化2】



(式中、Arはベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジンを表し、Mは単結合、  
 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S^+O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CQ-$  (Qは炭素原子と共に1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を表す。)、 $-CH_2(OR^{11})-$ 、 $-C(OR^{11})_2-$ 、 $-C(=N^+OR^{11})-$  ( $R^{11}$ は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-C(=NR^{12})-$  ( $R^{12}$ は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-C(=NNR^{13}R^{14})-$  ( $R^{13}$ および $R^{14}$ は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)、 $-CO-$ または $-CS-$ を表す。)を表す。または、Eは、式:

【化3】



(式中、Zは単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S^+O-$ または $-SO_2-$ を表す。)を表す。

当該Eは、ハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ、ホルミル、アセチル、シアノ、 $OR^{11}$  ( $R^{11}$ は前記と同義である。)、 $-CO_2R^{29}$  ( $R^{29}$ は低級アルキル基を表す。)および $-CONR^{30}R^{31}$  ( $R^{30}$ および $R^{31}$ は、独立して水素原子また



は低級アルキル基を表す。) からなる群から任意に選ばれる 1 から 4 個の基で置換されていてもよい。

G は式:  $-C(R^6R^7)-$  または  $-C(=CR^6R^7)-$  を表し、A の炭素原子に結合する。R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表す。また、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が結合して、それらが結合する炭素原子と共に、置換されていてもよい炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または 1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。

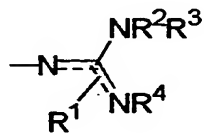
A は、ピロール、フラン、チオフェン、イソチアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ピラゾール、1, 2, 4-トリアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンまたは 1, 3, 5-トリアジンを表す。

R<sup>5</sup> は A の炭素原子および/または窒素原子に結合する置換基を表す。r は 0 から 3 の整数を表す。ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンまたは 1, 3, 5-トリアジンの炭素原子上の置換基 R<sup>5</sup> はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$  (式中、R<sup>8</sup> は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を表す。)、 $-CO_2R^9$  (式中、R<sup>9</sup> は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。)、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$  または  $-CS_2R^{10}$  (式中、R<sup>10</sup> は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。) を表す。ピロール、ピラゾール、1, 2, 4-トリアゾール、の窒素原子上の置換基

$R^5$ はニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ または $-CO_2R^9$  (式中、 $R^8$ および $R^9$ は前記と同義である。)を表す。

Lは、Aの炭素原子に結合する式：

【化4】



(式中、2つの破線は、一方が実線と共に2重結合を意味し、他方が実線と共に単結合を意味する。 $R^1$ は破線が実線と共に単結合を表す結合を有する窒素原子に結合する。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$  (式中、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同義である。)を表す。また、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、このうちの任意の2つが結合して、一つの窒素原子と共に、あるいは二つの窒素原子および一つの炭素原子と共に置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

また、式： $-NR^2R^3$ は、式： $-N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$ または $-NHC(NR^{43}R^{44})=NH$ で表される基を表してもよい。 $R^{43}$ および $R^{44}$ は、以下の(1)または(2)の通りである。

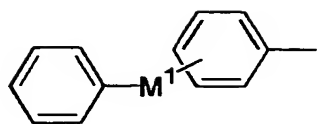
(1) 独立して水素原子、アシル基、置換されていてもよいアルキル基またはNH基の保護基を表す。

(2) 一緒になって窒素原子と共に、置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環基を表す。)で表される基を表す。]

で表される複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項2】Eが式：

## 【化5】

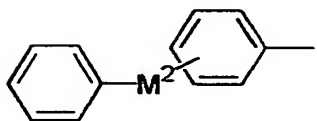


〔式中、 $M^1$ は、単結合、 $-CQ-$ （ $Q$ は前記と同義である。）、 $-CH(OR^{11})-$ 、 $-C(OR^{11})_2-$ 、 $-C(=NOR^{11})-$ （ $R^{11}$ は前記と同義である。）、 $-C(=NR^{12})-$ （ $R^{12}$ は前記と同義である。）、 $-C(=NNR^{13}R^{14})-$ （ $R^{13}$ および $R^{14}$ は前記と同義である。）、 $-CO-$ または $-CS-$ を表す。

当該 $E$ は、ハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ、ホルミル、アセチル、シアノ、 $OR^{11}$ （ $R^{11}$ は前記と同義である。）、 $-CO_2R^{29}$ （ $R^{29}$ は前記と同義である。）および $-CONR^{30}R^{31}$ （ $R^{30}$ および $R^{31}$ は、前記と同義である。）からなる群から任意に選ばれる1から4個の基で置換されていてもよい。〕で表される請求項1記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項3】  $E$ が式：

## 【化6】



〔式中、 $M^2$ は単結合または $-CO-$ を表す。当該 $E$ は、ハロゲン原子、低級アルキル、アセチル、シアノ、 $OR^{11}$ （ $R^{11}$ は前記と同義である。）からなる群から任意に選ばれる1または2個の基で置換されていてもよい。〕で表される請求項1から2のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項4】  $E$ がビフェニル-4-イル、2-フルオロビフェニル-4-イル、2'-フルオロビフェニル-4-イル、3-ベンゾイルフェニルまたは4-ベンゾイルフェニルである請求項1から3のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項5】  $G$ が式： $-C(R^{23}R^{24})-$ （式中、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は、

独立して水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す。また、 $R^{23}$ および $R^{24}$ が結合して、それらが結合する炭素原子と共に、炭素数3から6の炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または1, 3-ジオキソラン環を形成してもよい。)で表される、請求項1から4のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項6】 Gが式： $-C(R^{49}R^{50})-$ (式中、 $R^{49}$ および $R^{50}$ は、独立して水素原子またはメチル基を表すか、 $R^{49}$ および $R^{50}$ が結合して、炭素原子と共にシクロプロパンを表す。)で表される、請求項1から5のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項7】 Aがピロールである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項8】 Aがフランである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項9】 Aがチオフェンである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項10】 Aがイソチアゾールである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項11】 Aが1, 3, 4-オキサジアゾールである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項12】 Aが1, 3, 4-チアジアゾールである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項13】 Aが1, 2, 4-チアジアゾールである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項14】 Aがピラゾールである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

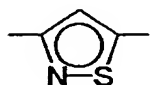
【請求項15】 Aが1, 2, 4-トリアゾールである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項16】 Aがピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンまたは1, 3, 5-トリアジンである請求項1から6のいずれかに記載の複素芳香環化

合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 17】 A が式：

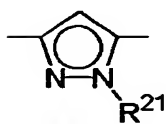
【化 7】



で表される、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 18】 A が式：

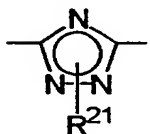
【化 8】



(式中、 $R^{21}$  は窒素原子上の置換基で水素原子、低級アルキル基またはアセチルを表す。) で表される、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 19】 A が式：

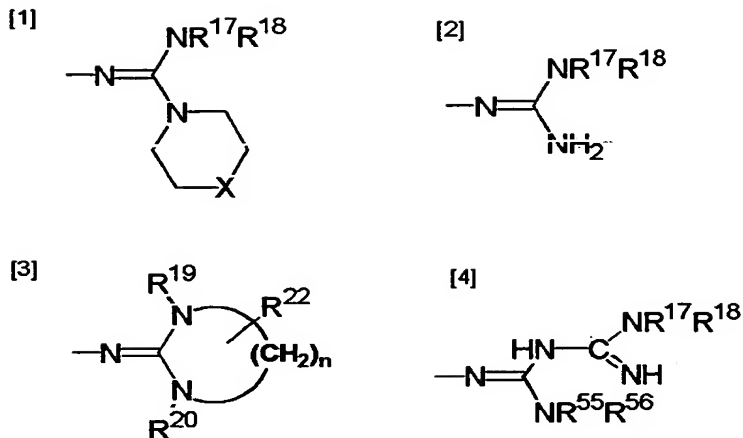
【化 9】



(式中、 $R^{21}$  は前記と同義である。) で表される、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 20】 L が下式 [1] から [4] のいずれかで表される請求項 1 から 19 のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【化 1 0】



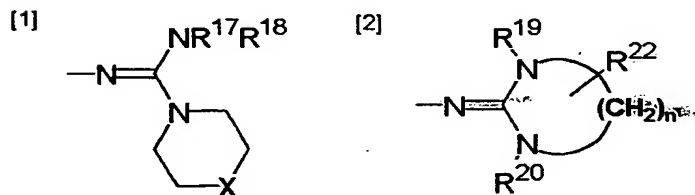
(式 [1] および [2] において、Xは-CH<sub>2</sub>-, -O-, -S-または-SO<sub>2</sub>-を表す。R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、シアノ基を表す。また、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

式 [3] において、R<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表し、R<sup>22</sup>は、水素原子または水酸基を表し、nは2から4の整数を表す。

式 [4] において、R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>は、前記と同義。R<sup>55</sup>およびR<sup>56</sup>は各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。また、R<sup>55</sup>およびR<sup>56</sup>は、一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。)

【請求項 2 1】 Lが下式 [1] または [2] で表される請求項 1 から 2 0 のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【化 1 1】



(式 [1] および [2] において、X、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>22</sup>およびnの意味は前記と同じである。)

【請求項 22】 請求項 1 から 21 のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩からなる医薬。

【請求項 23】 自己免疫疾患または炎症性疾患の治療剤あるいは予防剤である請求項 22 記載の医薬。

【請求項 24】 抗リウマチ剤または抗炎症剤である請求項 23 記載の医薬。

#### 【発明の詳細な説明】

【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は物性に優れ、かつ自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤等として有用な複素芳香環化合物に関する。

【0002】

#### 【従来の技術】

従来、炎症性疾患の治療薬として酸性非ステロイド性抗炎症剤、あるいはステロイド剤等が用いられてきたが、副作用の面から使用が限定されている。また、これらの治療方法是对症療法に属するものであり、疾患の根底に存在する原因を改善する作用は無い。強い炎症像を呈する慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患の病因および病態の解明が進むに従い、免疫系の異常が炎症の発症および慢性化に深く関与していることが示唆されている。このような点から、金製剤やD-ペニシラミンのような免疫系に作用することで病態を改善する薬剤が原因療法として注目されてきた。しかしながら、副作用ならびに効果の持続性が無いこと等から、必ずしも満足すべき状態にない。このような状況のもと、国際特許公開第98/47880号(WO 98/47880)において、優れた免疫異常改善作用と慢性炎症改善作用を有し、副作用が少ない、自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤あるいは予防剤として有用なグアニジノ基が置換されたイソキサゾール誘導体が報告されているが、さらに薬理活性および物性に優れた化合物が望まれていた。

【0003】

#### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は物性に優れ、かつ自己免疫疾患、炎症性疾患等の治療剤等として有用

な化合物を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】

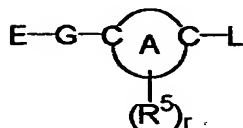
本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、種々の新規な複素芳香環化合物が物性にすぐれ、かつ免疫異常改善作用と慢性炎症改善作用に共に強い効果を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

即ち、本発明は以下の通りである。

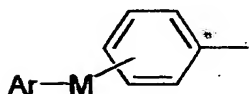
[1] 式：

【化 1 2】



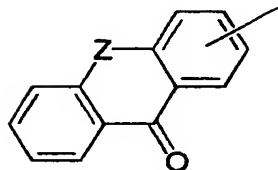
【式中、 E は式 3】

【化 1 3】



(式中、Ar はベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジンを表し、M は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CQ-$  (Q は炭素原子と共に 1, 3-ジオキサン環または 1, 3-ジオキサラン環を表す。)、 $-CH(OR^{11})-$ 、 $-C(OR^{11})_2-$ 、 $-C(=NOR^{11})-$  ( $R^{11}$  は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-C(=NR^{12})-$  ( $R^{12}$  は水素原子または低級アルキル基を表す。)、 $-C(=NNR^{13}R^{14})-$  ( $R^{13}$  および  $R^{14}$  は独立して水素原子、低級アルキル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)、 $-CO-$  または  $-CS-$  を表す。) を表す。または、E は、式 4

【化 1 4】





(式中、Zは単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を表す。)を表す。

## 【0006】

当該Eは、ハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ、ホルミル、アセチル、シアノ、 $OR^{11}$  ( $R^{11}$ は前記と同義である。)、 $-CO_2R^{29}$  ( $R^{29}$ は低級アルキル基を表す。)および $-CONR^{30}R^{31}$  ( $R^{30}$ および $R^{31}$ は、独立して水素原子または低級アルキル基を表す。)からなる群から任意に選ばれる1から4個の基で置換されていてもよい。

Gは式： $-C(R^6R^7)-$ または $-C(=CR^6R^7)-$ を表し、Aの炭素原子に結合する。 $R^6$ および $R^7$ は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表す。また、 $R^6$ および $R^7$ が結合して、それらが結合する炭素原子と共に、置換されていてもよい炭化水素環、1,3-ジオキサン環または1,3-ジオキソラン環を形成してもよい。

## 【0007】

Aは、ピロール、フラン、チオフェン、イソチアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、ピラゾール、1,2,4-トリアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンまたは1,3,5-トリアジンを表す。

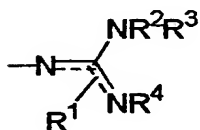
$R^5$ はAの炭素原子および/または窒素原子に結合する置換基を表す。 $r$ は0から3の整数を表す。ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンまたは1,3,5-トリアジンの炭素原子上の置換基 $R^5$ はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$  (式中、 $R^8$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよい複素環基またはアシル基を表す。)、 $-CO_2R^9$  (式中、

$R^9$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。)、  
 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$  (式中、 $R^{10}$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表す。)  
 )を表す。ピロール、ピラゾール、1, 2, 4-トリアゾール、の窒素原子上の置換基 $R^5$ はニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ または $-CO_2R^9$  (式中、 $R^8$ および $R^9$ は前記と同義である。)を表す。

【0008】

Lは、Aの炭素原子に結合する式：

【化15】



(式中、2つの破線は、一方が実線と共に2重結合を意味し、他方が実線と共に単結合を意味する。 $R^1$ は破線が実線と共に単結合を表す結合を有する窒素原子に結合する。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$  (式中、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同義である。)を表す。また、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、このうちの任意の2つが結合して、一つの窒素原子と共に、あるいは二つの窒素原子および一つの炭素原子と共に置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

また、式： $-NR^2R^3$ は、式： $-N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$ または $-NHC(NR^{43}R^{44})=NH$ で表される基を表してもよい。 $R^{43}$ および $R^{44}$ は、以下の

(1) または (2) の通りである。

(1) 独立して水素原子、アシル基、置換されていてもよいアルキル基またはN H基の保護基を表す。

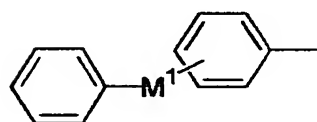
(2) 一緒になって窒素原子と共に、置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環基を表す。) で表される基を表す。]

で表される複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0009】

[2] E が式：

【化16】



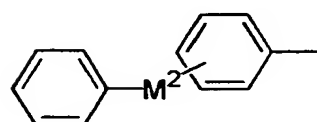
[式中、 $M^1$ は、単結合、 $-CQ-$  (Qは前記と同義である。)、 $-CH(OR^{11})-$ 、 $-C(OR^{11})_2-$ 、 $-C(=NOR^{11})-$  ( $R^{11}$ は前記と同義である。)、 $-C(=NR^{12})-$  ( $R^{12}$ は前記と同義である。)、 $-C(=NNR^{13}R^{14})-$  ( $R^{13}$ および $R^{14}$ は前記と同義である。)、 $-CO-$ または $-CS-$ を表す。

当該Eは、ハロゲン原子、低級アルキル、ニトロ、ホルミル、アセチル、シアノ、 $OR^{11}$  ( $R^{11}$ は前記と同義である。)、 $-CO_2R^{29}$  ( $R^{29}$ は前記と同義である。) および $-CONR^{30}R^{31}$  ( $R^{30}$ および $R^{31}$ は、前記と同義である。) からなる群から任意に選ばれる1から4個の基で置換されていてもよい。] で表される請求項1記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0010】

[3] E が式：

【化17】



[式中、 $M^2$ は単結合または $-CO-$ を表す。当該Eは、ハロゲン原子、低級ア

ルキル、アセチル、シアノ、 $\text{OR}^{11}$  ( $\text{R}^{11}$ は前記と同義である。) からなる群から任意に選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよい。] で表される [1] から [2] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[4] E がビフェニル-4-イル、2-フルオロビフェニル-4-イル、2-フルオロビフェニル-4-イル、3-ベンゾイルフェニルまたは 4-ベンゾイルフェニルである [1] から [3] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0011】

[5] G が式： $-\text{C}(\text{R}^{23}\text{R}^{24})-$  (式中、 $\text{R}^{23}$  および  $\text{R}^{24}$  は、独立して水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を表す。また、 $\text{R}^{23}$  および  $\text{R}^{24}$  が結合して、それらが結合する炭素原子と共に、炭素数 3 から 6 の炭化水素環、1, 3-ジオキサン環または 1, 3-ジオキサラン環を形成してもよい。) で表される、[1] から [4] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[6] G が式： $-\text{C}(\text{R}^{49}\text{R}^{50})-$  (式中、 $\text{R}^{49}$  および  $\text{R}^{50}$  は、独立して水素原子またはメチル基を表すか、 $\text{R}^{49}$  および  $\text{R}^{50}$  が結合して、炭素原子と共にシクロプロパンを表す。) で表される、[1] から [5] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[7] A がピロールである [1] から [6] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[8] A がフランである [1] から [6] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[9] A がチオフェンである [1] から [6] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[10] A がイソチアゾールである [1] から [6] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[11] A が 1, 3, 4-オキサジアゾールである [1] から [6] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[12] A が 1, 3, 4-チアジアゾールである [1] から [6] のいずれかに記載

の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[13] Aが1, 2, 4-チアジアゾールである[1]から[6]のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[14] Aがピラゾールである[1]から[6]のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[15] Aが1, 2, 4-トリアゾールである[1]から[6]のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[16] Aがピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンまたは1, 3, 5-トリアジンである[1]から[6]のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[17] Aが式：

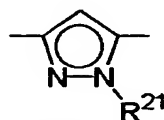
【化18】



で表される、[1]から[6]のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[18] Aが式：

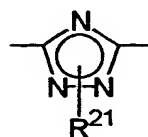
【化19】



(式中、 $R^{21}$ は窒素原子上の置換基で水素原子、低級アルキル基またはアセチルを表す。)で表される、[1]から[6]のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

[19] Aが式：

【化20】



(式中、 $R^{21}$ は前記と同義である。)で表される、[1]から[6]のいずれかに記

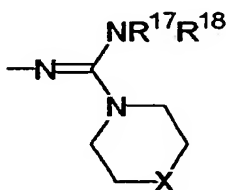
載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【0012】

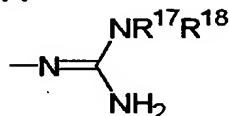
[20] Lが下式 [1] から [4] のいずれかで表される [1] から [19] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

【化 2 1】

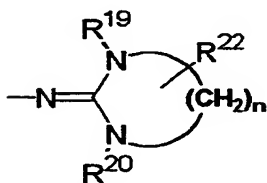
[1]



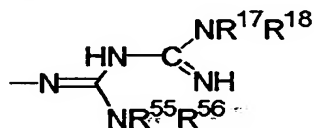
[2]



[3]



[4]



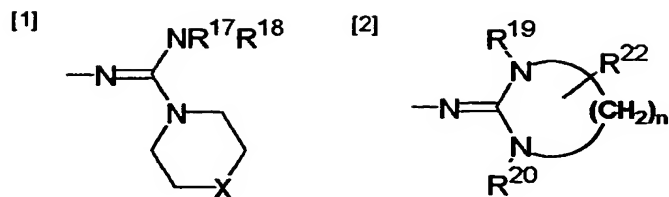
(式 [1] および [2] において、Xは-CH<sub>2</sub>、-O<sup>-</sup>、-S-または-SO<sub>2</sub>-を表す。R<sup>17</sup> および R<sup>18</sup> は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、シアノ基を表す。また、R<sup>17</sup> および R<sup>18</sup> は、一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。

式 [3] において、R<sup>19</sup> および R<sup>20</sup> は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表し、R<sup>22</sup> は、水素原子または水酸基を表し、nは2から4の整数を表す。

式 [4] において、R<sup>17</sup> および R<sup>18</sup> は、前記と同義、R<sup>55</sup> および R<sup>56</sup> は各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基を表す。また、R<sup>55</sup> および R<sup>56</sup> は、一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい5から7員含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。)

[21] Lが下式 [1] または [2] で表される [1] から [20] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩。

## 【化 2 2】



(式 [1] および [2] において、X、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{22}$  および  $n$  の意味は前記と同じである。)

[22] [1] から [21] のいずれかに記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩からなる医薬。

[23] 自己免疫疾患または炎症性疾患の治療剤あるいは予防剤である [22] 記載の医薬。

[24] 抗リウマチ剤または抗炎症剤である [23] 記載の医薬。

## 【0013】

本明細書において用いられた置換基の名称は、当業者にとって容易に理解できるものであるが、以下により詳細に例示する。

アリール基としては、例えば炭素数 6 ～ 14 のアリール基が挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アズレニル、フェナントリアントリル等が挙げられる。

複素環基としては、例えば 1 ～ 6 個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する 1 ～ 3 環の 5 ～ 14 員芳香族複素環基または脂肪族複素環基が挙げられる。

## 【0014】

芳香族複素環基としては、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、イソベンゾフラニル、ピロリル、ベンゾフリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル等が挙げられる。

脂肪族複素環基としては、具体的にはテトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピラ

ゾリジニル、イミダゾリジニル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニル、3, 6-ジヒドロ-2H-1, 3, 5-オキサジアジニル、4, 5-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジアゾリル、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 1-ジオキソ-1, 2, 4-チアジアジニル、2, 3-ジヒドロ-1, 1, 3-トリオキソ-4H-1, 2, 4, 6-チアトリアジニル、アゼパニル、クロメニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ジアゼピニル等挙げられる。

## 【0015】

置換アリール基および置換複素環基における置換基としては、例えば下記の a) から g) の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換してよい。

a) : ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アジド基、メルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよい低級アルコキシアミノ基、水酸基、オキソ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基

b) :  $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-SO_3R^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ 、 $-C(=NOH)R^{15}$

[式中、 $R^{15}$ は、フェニル基または単環の複素環基を表す。フェニル基または単環の複素環基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アジド基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

## 【0016】



c) : アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ（チオカルボニル）基、アルキルチオ基、（アルキルチオ）チオカルボニル基、（アルキルチオ）カルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルチオイル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオイルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基

〔この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ （式中、 $R^{15}$ は前記と同義である。））、低級シクロアルキル基（低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。））、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基（低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基は、例えばハロゲン原子、低級シクロアルキル基、単環の複素環基、フェニル基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。）等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。〕

【0017】

d) : アルケニル基

〔アルケニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモ

イル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$  および  $-SCH_2R^{15}$  (式中、 $R^{15}$  は前記と同義である。) 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

【0018】

e) : アルキニル基

[アルキニル基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$  および  $-SCH_2R^{15}$  (式中、 $R^{15}$  は前記と同義である。) 等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

f) : アルケニルオキシ基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキニルオキシカルボニル基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、オキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基およびフェニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

【0019】

g) : 低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキルオキシカルボニル基、低級シクロアルケニル基、低級シクロアルケニルオキシ基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基

、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる1または複数の基で置換されていてもよい。]

## 【0020】

置換アリール基および置換複素環基の置換基としては、具体的にはメチル、2-メチル-1-プロピル、ヘキシル、2-メチル-2-プロピル、2-プロピル、フェニル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、メトキシメチル、ヘキシルオキシメチル、シクロプロピルメトキシメチル、アセトキシメチル、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル、メタンスルホニルオキシメチル、N, N-ジメチルスルファモイルオキシメチル、2-(1-ピロリジニル)エトキシメチル、2-メトキシエチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、カルバモイルメチル、アミジノメチル、メチルチオメチル、シアノメチル、アミノメチル、アミノエチル、N, N-ジメチルアミノエチル、メタンスルホニルアミノエチル、スルファモイルエチル、モルホリノエチル、N-メタンスルホニルアミノエチル、N-アセチルアミノメチル、エテニル、2-プロペニル、エチニル、2-プロピニル、2-メトキシカルボニルエテニル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、N, N-ジメチルアミノ、メルカプト、スルホ、カルボキシ、アミジノ、メトキシ、シクロプロピルメトキシ、2-(1-ピロリジニル)エトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、2-アセトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-メトキシエトキシ、4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロペントキシ、2-メタンスルフィニルエトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、メトキシカルボニルオキシ、1-ピロリジニル、3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-メタンスルホニルアミノ、N-メタンスルホニル-N-メチルアミノ、メトキシカルボニル、2-メチル-2-プロピルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、カルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、2-チアゾリジニル、2-オキサゾリジニル、5-テトラゾリル、メ

タンスルフィニル、スルファモイル、N，N-ジメチルスルファモイル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、ホルミル、エチレンジオキシメチル、イミノ、メトキシイミノ等が挙げられる。

【0021】

アルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素数1～10のアルキル基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチル-1-プロピル、1，1-ジメチルエチル、ペンチル、1，1-ジメチルプロピル、2，2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3，3-ジメチルブチル、ヘプチル、1-エチルペンチル、5-メチルヘキシル、オクチル、1，5-ジメチルヘキシル、2-エチルヘキシル、ノニル、デシル等が挙げられる。

低級アルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。

【0022】

置換アルキル基または置換低級アルキル基における置換基としては、例えば下記のa)からd)の各群に含まれる任意の基が挙げられ、これらが任意に1または複数個置換してよい。

a)： ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシソ基、チオキシソ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよい低級アルコキシアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基

b)： 低級シクロアルキル基、低級シクロアルキルオキシ基、低級シクロアルキルカルボニル基、低級シクロアルキルカルボニルオキシ基、低級シクロアルキルオキシカルボニル基、低級シクロアルケニル基、低級シクロアルケニルオキシ基、低級シクロアルケニルカルボニル基、低級シクロアルケニルカルボニルオキシ基、低級シクロアルケニルオキシカルボニル基

〔この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシソ基、チオキシソ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていて

もよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および低級アルコキシカルボニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。]

## 【0023】

c) : アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシ（チオカルボニル）基、アルキルチオ基、（アルキルチオ）チオカルボニル基、（アルキルチオ）カルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルチオイル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルチオイルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基

[この群の各基は、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキソ基、チオキソ基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、置換されていてもよいスルファモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ （式中、 $R^{15}$ は前記と同義である。）]

## 【0024】

低級シクロアルキル基（低級シクロアルキル基は、例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基および低級ハロアルコキシ基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。）、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基（低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基および低級アルキルチオ基は、例えばハロゲン原子、低級シクロアルキル基、単環の複素環基、フェニル基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されていてもよい。）等の群から任意に選ばれる 1 または複数の基で置換されてい

もよい。]

d) :  $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$  (式中、 $R^{15}$ は前記と同義である。)

【0025】

置換アルキル基としては、具体的にはトリフルオロメチル、2-ニトロエチル、2-シアノプロピル、4-メルカプトブチル、3-オキソブチル、2-ホルリノエチル、2-ピペリジノエチル、2-ヒドロキシエチル、3-メトキシプロピル、エトキシカルボニルメチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、6-シクロヘキシルヘキシル、3-シクロヘキセニルブチル、2-フェニルブチル、ベンジル、2-ナフチルメチル、フェネチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-キノリルメチル、3-キノリルメチル、3-チエニルプロピル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、アミノエチル、N、N-ジメチルアミノエチル、カルボキシメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイルエチル、カルバモイルメチル等が挙げられる。

なお、低級ハロアルキル基とは、1～5個のハロゲン原子が置換した低級アルキル基をいう。

【0026】

アルコキシ基とは、アルキル基が結合したオキシ基をいう。具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ等が挙げられる。置換アルコキシ基の置換基は、置換アルキル基の置換基と同じものが挙げられる。置換アルコキシ基としては、具体的には、シクロプロピルメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ピロリジノエトキシ、ベンジルオキシ、2-ピリジルメトキシ等が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。なお、ハロアルコキシ基とは、1～5個のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基をいう。

アルコキシカルボニル基とは、アルコキシ基が結合したカルボニル基をいう。具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル

、2-プロポキシカルボニル等が挙げられる。置換アルコキシカルボニル基における置換基としては、置換アルキル基における置換基と同じものが挙げられる。

【0027】

アルケニル基としては、1～3個の2重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルエテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、1, 3-オクタジエニル、2-ノネニル、1, 3-ノナジエニル、2-デセニル等が挙げられる。好ましいアルケニル基としては、例えばエテニル、1-プロペニル、1-ブテニル基が挙げられる。低級アルケニル基としては、炭素数2～6のアルケニル基が挙げられる。

置換アルケニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、置換されてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、アシル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、 $-R^{15}$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OCH_2R^{15}$ 、 $-SCH_2R^{15}$ （式中、 $R^{15}$ は前記と同義である。）等が挙げられる。

また、アルケニルオキシ基とは、アルケニル基が結合したオキシ基をいう。

【0028】

アルキニル基としては、1～3個の3重結合を有する炭素数2～10の直鎖または分岐鎖のアルキニル基が挙げられる。具体的にはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、1-オクチニル、6-メチル-1-ヘプチニル、2-デシニル等が挙げられる。好ましいアルキニル基としては、例えば1-プロピニル、1-ブチニル基等が挙げられる。低級アルキニル基としては、炭素数2～6のアルキニル基が挙げられる。

置換アルキニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ

基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、置換されてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されてよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、 $-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{R}^{15}$ （式中、 $\text{R}^{15}$ は前記と同義である。）等が挙げられる。

また、アルキニルオキシ基とは、アルキニル基が結合したオキシ基をいう。

#### 【0029】

シクロアルキル基としては、例えば炭素数3～10のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。低級シクロアルキル基としては、炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。また、シクロアルキルオキシ基とは、シクロアルキル基が結合したオキシ基をいう。

シクロアルケニル基としては、例えば炭素数3～10のものが挙げられ、具体的にはシクロヘキセニル等が挙げられる。低級シクロアルケニル基としては、炭素数3～6のシクロアルケニル基が挙げられる。また、シクロアルケニルオキシ基とは、シクロアルケニル基が結合したオキシ基をいう。

置換シクロアルキル基および置換シクロアルケニル基の置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、オキシ基、チオキシ基、低級アルキル基、低級ハロアルキル基、置換されていてよいアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級ハロアルコキシ基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、置換されていてよいカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0030】

アラルキル基としては、前記アリール基が置換した低級アルキル基が例示される。なお、低級アルキル基としては炭素数1～6の直鎖状または分岐状アルキル基が例示され、その具体例として、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチル-1-プロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル、3, 3



ージメチルブチルを挙げることができる。置換アラルキル基における置換基としては、置換アリール基における置換基と同じものが挙げられる。

アシル基は、 $\text{-CO-R}^{16}$ 、 $\text{-CS-R}^{16}$ で表される。 $\text{R}^{16}$ は、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい複素環基を表す。アシル基としては、具体的にはホルミル、アセチル、アミノアセチル、（1-モルホリノ）アセチル、プロパノイル、2-プロパノイル、ピバロイル、バレリル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル、天然型および非天然型アミノ酸残基等が挙げられる。また、アシルオキシ基とは、アシル基が結合したオキシ基をいう。

#### 【0031】

置換カルバモイル基における置換基としては、例えばアリール基もしくは複素環基で置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、アラルキル基および複素環基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。置換カルバモイル基としては、具体的にはエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、ベンジルカルバモイル、（3-ピリジルメチル）カルバモイル等が挙げられる。

置換スルファモイル基における置換基としては、例えばアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。置換スルファモイル基としては、具体的にはエチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、フェニルスルファモイル、2-ピリジルスルファモイル等が挙げられる。

#### 【0032】

置換アミノ基における置換基としては、例えばアシル基、アルキル基、スルホニル基、アミジノ基等が挙げられ、同一または異なった複数のものが独立して置換してもよい。具体的な置換アミノ基としては、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチルアミド、2-ブチルアミド、メチルアミノ、2-メチルー1-プロピルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ、2-アミノエチルアミノ、ジメチルア

ミノ、ジエチルアミノ、メチルカーバメート、ウレイド、メタンスルホニルアミノ、グアニジノ等が挙げられる。

置換ヒドロキシルアミノ基における置換基は、窒素原子、酸素原子のいずれの原子に置換してもよく、その置換基としては、置換アミノ基における置換基と同じものが挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

#### 【0033】

アルキレン基としては、例えば炭素数 1 ～ 10 の直鎖または分枝したアルキレン基が挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、ジメチルメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、1, 3-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、1, 1-ジエチルトリメチレン、1, 2-ジエチルトリメチレン、1, 3-ジエチルトリメチレン、2, 2-ジエチルトリメチレン等が挙げられる。

低級アルキレン基としては、例えば炭素数 1 ～ 6 の直鎖または分枝したアルキレン基が挙げられる。

#### 【0034】

NH基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed.," John Wiley & Sons, Inc. pp.315-405 (1991)) が可能である。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、アセチル、ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、メタンスルホニル等が挙げられる。

#### 【0035】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ のうちの任意の2つが一つの窒素原子と共に、あるいは二つの窒素原子および一つの炭素原子と共に、結合して形成した置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環としては、例えば1～6個の窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子を含有する（窒素原子を少なくとも1つ含む）5～7員含窒素環の単環もしくは2環の飽和複素環または不飽和複素環が挙げられる。具体的には、ピロリジン、イミダゾリジン、チアゾリジン、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、ピペリジン、ピペリジン-4-オン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1,1-ジオキシド、1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン-4-オン、3,6-ジヒドロ-2H-1,3,5-オキサジアジン、4,5-ジヒドロ-1,1-ジオキソ-1,2,4-チアジアゾール、5,6-ジヒドロ-4H-1,1-ジオキソ-1,2,4-チアジアジン、2,3-ジヒドロ-1,1,3-トリオキソ-4H-1,2,4,6-チアトリアジン、アゼパン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ジアゼピン等が挙げられる。

置換含窒素脂肪族複素環における置換基としては、置換複素環基における置換基と同じものが挙げられる。

5～7員環含窒素脂肪族複素環としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1,1-ジオキシド、1,2,4-チアジアゾリジン-1,1-ジオキサイド等が挙げられる。

置換5～7員環含窒素脂肪族複素環における置換基としては、置換複素環基における置換基と同じものが挙げられる。

#### 【0036】

$R^6$ および $R^7$ が結合して炭素原子と共に形成される置換されていてもよい炭化水素環としては、例えば置換されていてもよい炭素数3～8のシクロアルカン環または置換されていてもよい炭素数3～8のシクロアルケン環等が挙げられる。かかるシクロアルカン環またはシクロアルケン環としては、具体的には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、

シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等が挙げられる。置換炭化水素環における置換基としては、置換シクロアルキル基における置換基と同じものが挙げられる。

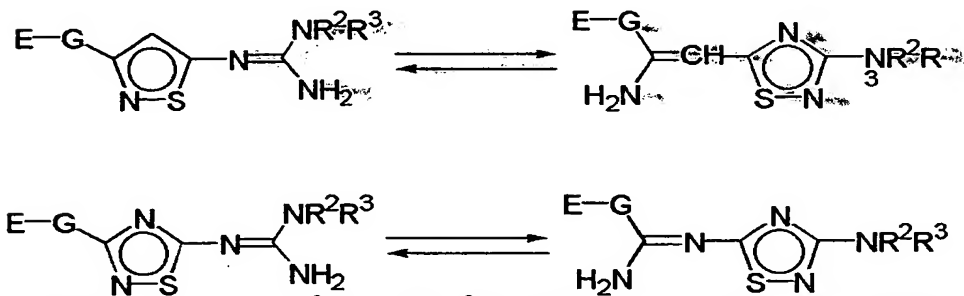
## 【0037】

本発明は、請求項記載の複素芳香環化合物のあらゆる立体異性体、光学活性体および互変異性体等を包含している。また、本発明は、請求項記載の複素芳香環化合物またはその薬学上許容される塩に関する水和物等の溶媒和物およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

## 【0038】

本発明の複素芳香環化合物のうち、水素原子を持つグアニジノ基が適当な位置に置換しているイソチアゾールおよび 1, 2, 4-チアジアゾールには、可逆的および非可逆的な環変換による異性体が存在すると考えられる (N. Vivona, S. Buscemi, V. Frenna, G. Cusmano "Advances in Heterocyclic Chemistry" 56, pp50-156 (1993) Academic Press, Inc., San Diego)。例えば、式：

## 【化 2 3】



[式中、E、G、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同義である。] で表される環変換が起こる可能性があり、その場合どちらか単一化合物または平衡混合物として単離される。本発明はこの環変換異性体、そのあらゆる立体異性体、光学活性体および互変異性体等を包含している。また、本発明は、上記の環変換異性体またはその薬学上許容される塩に関する水和物等の溶媒和物およびあらゆる態様の結晶形のものも包含している。

## 【0039】

本発明の複素芳香環化合物の薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸

塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられる。

#### 【0040】

本発明の複素芳香環化合物において、1つ以上の不斉点がある場合は、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の反応段階で導入することで、製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割等を行うことで得ることができる。

#### 【0041】

本発明の複素芳香環化合物またはその医薬上許容される塩は、これを医薬として用いるにあたり、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための形体としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、シロップ剤または懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための形体としては、例えば、注射用水性剤もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤等を含むことができる。また、注射剤形で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。

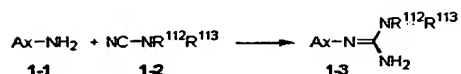
本発明の複素芳香環化合物またはその医薬上許容される塩の投与量、投与回数は、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対して本発明化合物の有効成分量として、1日あたり約1から2000mg、好ましくは10から500mgを1回または数回に分けて投与することができる。

【0042】

本発明化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

[1]

【化 2 4】



[式中、 $R^{112}$ 、および $R^{113}$ は各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ (式中、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同義である。)を表す。また、 $R^{112}$ および $R^{113}$ は、一緒になって、窒素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。また、式： $-NR^{112}R^{113}$ は、式： $-N=C(NR^{43}R^{44})NH_2$ または $-NHG(NR^{43}R^{44})=NH$ (式中、 $R^{43}$ および $R^{44}$ は前記と同義である。)で表される基を表してもよい。 $Ax$ は $E-G-A(R^5)_r$ を表し、 $A$ 、 $E$ 、 $G$ 、 $R^5$ および $r$ は前記と同義である。]

【0043】

式1-1で表される化合物と、シアノアミド誘導体(式1-2)とを、塩基または酸の存在下、不活性溶媒中または無溶媒で、反応温度15～130℃で反応させることにより、式1-3で表される本発明化合物を製造することができる。シアノアミド誘導体の使用量としては、例えば式1-1の化合物に対して1～20当量の範囲が挙げられ、好ましくは1.0～1.2当量が挙げられる。

塩基としては、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルマグネシウムクロリド、sec-ブチルマグネシウムクロリド、tert-ブチルマグネシウムクロリド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、マグネシウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、マグネシウムエトキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムter

t-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられ、好ましくは水素化リチウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。アルコキシドを塩基として用いる場合は、反応系内でtert-ブタノール等のアルコールに適当な塩基を作用させて調製することができる。この場合、作用させる塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミド等が好ましい。リチウムアミド、ナトリウムアミド等のアミドを使用する際、反応温度としては50～80℃の範囲が好ましく、窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガスを反応液に導入しながら反応することが好ましい。

酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、ルイス酸等が挙げられ、好ましくは塩酸、硫酸、リン酸、塩化アルミニウム、三塩化チタン、四塩化チタン、二塩化スズ、三フッ化ホウ素エーテル錯体等が挙げられる。塩基または酸の使用量としては、例えば式1-1の化合物に対して1～3当量の範囲が挙げられ、好ましくは1～2当量が挙げられる。

好ましい溶媒としては、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、tert-ブタノール、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等が挙げられる。

#### 【0044】

式1-3の化合物において、 $R^{112}$ または $R^{113}$ がNH基の保護基である場合には、所望により脱保護を行うこともできる。この脱保護は一般的な方法(例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。NH基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンスルホンニル、メタンスルホンニル等が挙げられる。

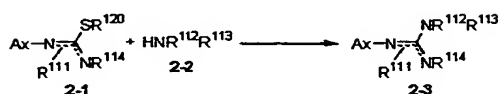
また、式1-3で表される化合物中のNH基に対し、所望により、一般的なアミノ

基の修飾法(例えば、R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, Inc., p.397-398, 401-402(1989)、またはT.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, Inc., p.315-362(1991))に従い、置換基または保護基を導入することもできる。

【0045】

[2]

【化 2 5】



〔式中、R<sup>120</sup>は低級アルキル基またはアラルキル基を表し、R<sup>111</sup>およびR<sup>114</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、-R<sup>8</sup>、-OR<sup>8</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-SR<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>、-(CO)SR<sup>10</sup>、-(CS)OR<sup>10</sup>または-CS<sub>2</sub>R<sup>10</sup>(式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同義である。)を表す。また、R<sup>111</sup>およびR<sup>114</sup>は、一緒になって、窒素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。Ax、R<sup>112</sup>、R<sup>113</sup>および2つの破線は前記と同義である。〕

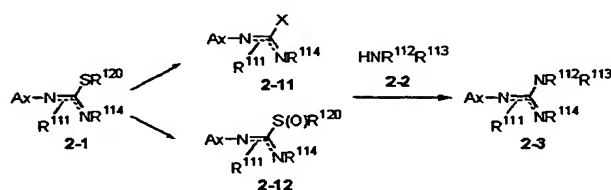
式2-1で表される化合物とアミン誘導体(式2-2)を、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度0~140℃、反応時間は1時間から3日間反応させることにより、式2-3で表される本発明化合物を製造することができる。反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。好適には、トリエチルアミン、トリエチルアミン-硝酸銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、または、反応補助剤無し、が挙げられる。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチル



ホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アセトニトリル-テトラヒドロフラン混合系、アルコール類が挙げられる。

【0046】

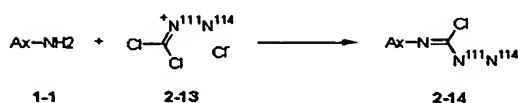
【化 2 6】



[式中、Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、Ax、R<sup>111</sup>、R<sup>113</sup>、R<sup>114</sup>、R<sup>120</sup>および2つの破線は前記と同義である。]

式2-3で表される化合物は、式2-11または式2-12で示される化合物とアミン誘導体(2-2)から、上記記載の方法により製造することもできる。式2-11の化合物は、公知の方法により式2-1で表される化合物から変換できる。例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類の溶媒中、塩素、塩化スルフルル、臭素、よう素を用いることにより、製造できる。また、式2-12の化合物は、適当な酸化剤、好ましくはm-クロロ過安息香酸を用いることにより製造できる。

【化 2 7】



[式中、Ax、R<sup>111</sup>およびR<sup>114</sup>は前記と同義である。]

式2-11に対応する式2-14は公知の方法(例えば、Angew.Chem.internat.Edit.12, 806(1973))に従い、式1-1とホスゲンイミニウム塩(式2-13)を反応させることにより製造することもできる。

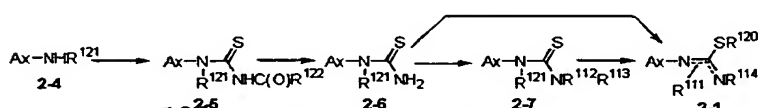
式2-3の化合物において、R<sup>111</sup>、R<sup>112</sup>、R<sup>113</sup>またはR<sup>114</sup>がNH基の保護基である場

合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式2-3で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

【0047】

【化 2 8】



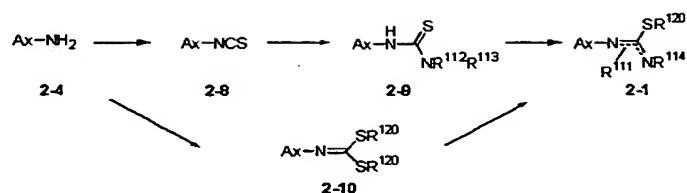
[式中、 $R^{122}$ は低級アルキル基またはアリール基を表し、 $R^{121}$ は水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-R^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-SO-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-(CO)SR^{10}$ 、 $-(CS)OR^{10}$ または $-CS_2R^{10}$ (式中、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同義である。)を表す。Ax、 $R^{111}$ 、 $R^{112}$ 、 $R^{113}$ 、 $R^{114}$ 、 $R^{120}$ および2つの破線は前記と同義である。]

上記の式2-1で表される化合物は以下のようにして製造することができる。すなわち、アミノ基を有する複素芳香環化合物(2-4)を原料とし、公知の方法(例えば、特開昭63-152368)に従い、まず、式： $R^{122}C(O)N=C=S$ で表されるアシルイソチオシアナート化合物を作用させ、アシルチオウレイド化合物(2-5)を合成し、これを加水分解してチオウレイド化合物(式2-6)を合成する。ここで、所望により、式2-6で表される化合物に対し、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入して式2-7で表される化合物とすることもできる。続いて、式2-6または2-7で表される化合物に対し、公知のS-アルキル化法(例えば、国際特許第9847880号)に従い、 $X-R^{120}$ (Xはハロゲン原子)を作用させて式2-1で表される化合物を製造することができる。

【0048】

式2-1で表される化合物は、公知の方法に従い、以下に示す方法でも合成することができる。

## 【化29】



[式中、 $Ax$ 、 $R^{111}$ 、 $R^{112}$ 、 $R^{113}$ 、 $R^{114}$ 、 $R^{120}$  および 2 つの破線は前記と同義である。]

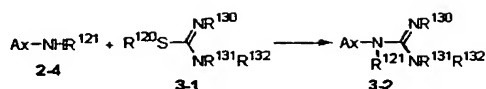
式2-1で表される化合物は、公知の方法に従い、以下に示す方法でも合成することができる。 $Ax-NH_2$ で表される化合物に対し、適当な塩基存在下、チオホスゲンと反応させ、式： $Ax-N=C=S$ で表されるイソシアネート化合物を合成する。所望のアミンを反応させた後、S-アルキル化を行うことで、式2-1で表される化合物を製造できる。また、式2-10で表される化合物を経由して合成することもできる。式2-10の化合物は、塩基存在下、二硫化炭素と $X-R^{120}$  ( $X$ はハロゲン原子)を反応させることで製造できる。式2-10の化合物に対し、式： $NHR^{112}R^{113}$ で表されるアミンを反応させることで、式2-1で示される化合物を製造することができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセ-7-エン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウムなどが挙げられ、溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、式2-1で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

[0049]

[3]

## 【化 3 0】



〔式中、 $\text{R}^{130}$ 、 $\text{R}^{131}$ および $\text{R}^{132}$ は各々独立して、水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシルアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、NH基の保護基、 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CO})\text{SR}^{10}$ 、 $-(\text{CS})\text{OR}^{10}$ または $-\text{CS}_2\text{R}^{10}$ (式中、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ は前記と同義である。)を表す。また、 $\text{R}^{130}$ 、 $\text{R}^{131}$ および $\text{R}^{132}$ は、このうちの任意の2つが結合して、窒素原子と共に、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素環を形成してもよい。また、式： $-\text{NR}^{131}\text{R}^{132}$ は、式： $-\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})\text{NH}_2$ または $-\text{NHC}(\text{NR}^{43}\text{R}^{44})=\text{NH}$ (式中、 $\text{R}^{43}$ および $\text{R}^{44}$ は前記と同義である。)で表される基を表してもよい。Ax、 $\text{R}^{120}$ および $\text{R}^{121}$ は前記と同義である。〕

式2-4で表される化合物と式3-1で表される化合物とを、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度0~140℃で反応させることにより、式3-2で表される本発明化合物を製造することができる。反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。好適には、トリエチルアミン、トリエチルアミン-硝酸銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、ピリジン、または、反応補助剤無し、が挙げられる。溶媒としては、例えば、水；アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類；またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アセトニトリル-テトラヒドロフラン混合系、N,N-ジ

メチルホルムアミド、アルコール類が挙げられる。

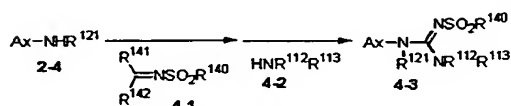
式3-2の化合物において、 $R^{121}$ 、 $R^{130}$ 、 $R^{131}$ または $R^{132}$ がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式3-2で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

【0050】

[4]

【化 3 1】



[式中、 $R^{140}$ は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。 $R^{141}$ 、 $R^{142}$ は各々独立してハロゲン原子またはメチルチオ基を表す。Ax、 $R^{112}$ 、 $R^{113}$ および $R^{121}$ は前記と同義である。]

不活性溶媒中、反応温度 $-20 \sim 80^\circ\text{C}$ において、式2-4で表される化合物と、式4-1で表される公知か公知の方法で製造できるメチレンスルホンアミド誘導体(例えば、Chem. Ber., 99, 2900(1966))とを反応させ、続いて式4-2で表されるアミンを加えて反応させることにより、式4-3で表される本発明化合物を製造することができる。溶媒としては、例えば、アセトニトリル；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類；またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好ましい溶媒としては、例えばアセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、塩化メチレン、四塩化炭素等が挙げられる。好適な式4-1化合物としては、 $R^{141}$ および $R^{142}$ が共に塩素原子である化合物が挙げられる。

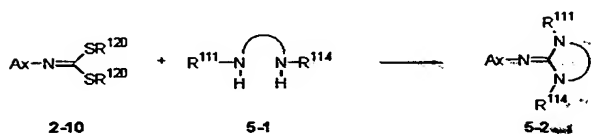
式4-3の化合物において、 $R^{112}$ 、 $R^{113}$ または $R^{121}$ がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。また、所望により、公知の方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p.379-385(1991))に従い、 $-SO_2R^{140}$ で表される基の脱離を行うこともできる。

また、式4-3で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

【0051】

[5]

【化 3 2】



【式中、Ax、 $R^{111}$ 、 $R^{114}$ 、および $R^{120}$ は前記と同義である。】

式2-10で表される化合物とジアミン誘導体(式5-1)を、必要ならば反応補助剤の存在下、必要ならば不活性溶媒中において、反応温度0～140℃、反応時間は1時間から3日間反応させることにより、式5-2で表される本発明化合物を製造することができる。反応補助剤としては例えば、硝酸銀、炭酸銀、塩化水銀、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、酢酸、シュウ酸、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、またはこれらの混合物等が挙げられ、反応補助剤が液体の場合は溶媒を兼ねることもできる。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アセトニトリル-テトラ

ヒドロフラン混合系、アルコール類が挙げられる。

式5-2の化合物において、 $R^{111}$ または $R^{114}$ がNH基の保護基である場合には、所望により、前記と同様にして脱保護を行うこともできる。

また、式5-2で表される化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

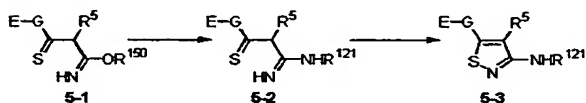
#### 【0052】

上記製法における式1-1および式2-4で表される原料化合物はそれ自体公知化合物であるか、もしくは公知の方法により製造できる化合物であり、例えば、下記の方法により製造することができる。

##### (1) 3-アミノイソチアゾールの製法

3-アミノイソチアゾール(5-3)は、以下の方法によって製造できる。

#### 【化 3 3】

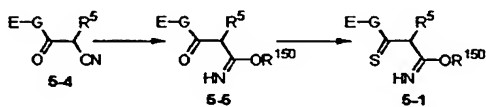


[式中、 $R^{150}$ は低級アルキル基を表し、E、G、 $R^5$ および $R^{121}$ は前記と同義である。]

式5-1で表される化合物と、式： $H_2NR^{121}$ で表される化合物を、公知の方法(Chem. Ber., 96, 944(1963))に従って反応させ、酸化的に閉環させることで、目的の3-アミノイソチアゾール(5-3)を製造することができる。

#### 【0053】

#### 【化 3 4】



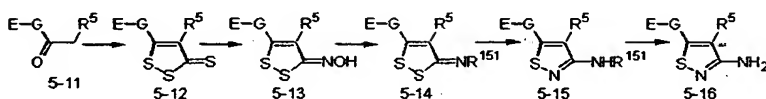
[式中、E、G、 $R^5$ および $R^{150}$ は前記と同義である。]

上記の式5-1で表される化合物は、それ自体公知か公知の方法(例えば、特開昭63-152368)で製造できるケトニトリル化合物(5-4)を原料とし、公知の方法(例えば、Org. Syn. Col. Vol. II, 284(1943))に従って、式： $R^{150}OH$ で表されるアルコール中で酸処理することによりイミド酸エステル(5-5)とした後、公知の方法(例

えば、Chem. Ber., 96, 944(1963))に従い、硫化水素で処理することにより製造することができる。

【0054】

【化 3 5】



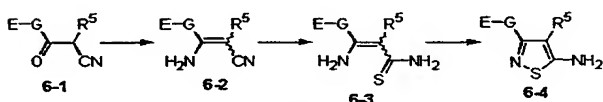
[式中、 $R^{151}$ はアシル基を表し、E、Gおよび $R^5$ は前記と同義である。]

別法として、式5-11で表されるケト化合物を原料とし、公知の方法(例えば、Tetrahedron Lett., 34, 7231(1993))に従って3H-1,2-ジチオール-3-チオン(3H-1,2-dithiole-3-thione)誘導体(5-12)とした後、オキシムを経由する公知の方法(例えば、Liebigs Ann. Chem., 1977, 20)に従い、目的の3-アミノイソチアゾール(5-15)を製造することができる。このイソチアゾール(5-15)は、所望により、一般的な脱アシル化法(T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., p.349-356(1991))に従い、式5-16で表される化合物にすることもできる。

【0055】

(2) 5-アミノイソチアゾールの製法

【化 3 6】



[式中、E、Gおよび $R^5$ は前記と同義である。]

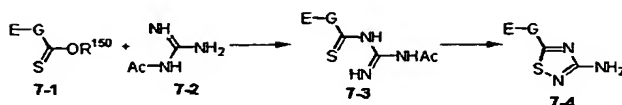
5-アミノイソチアゾール(6-4)は、それ自体公知か公知の方法(例えば、特開昭63-152368)で製造できるケトニトリル化合物(6-1)を原料とし、チオアミド(6-3)を経由する公知の方法(例えば、特開昭60-13749)に従い、製造することができる。上記に示したイソチアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.166-173(1984))に従って製造することもできる。

【0056】



## (3) 3-アミノ-1,2,4-チアジアゾールの製法

## 【化 3 7】



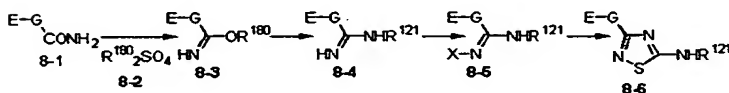
[式中、Acはアセチル基を表し、E,GおよびR<sup>150</sup>は前記と同義である。]

3-アミノ-1,2,4-チアジアゾール(7-4)は、それ自体公知か公知の方法で製造できるチオ-0-酸エステル(7-1)を原料とし、これにアセチルグアニジン(7-2)を作用させ、得られる式7-3で表される化合物を臭素で処理した後閉環させる公知の方法(例えば、Liebigs Ann. Chem., 1975, 1961)に従い、製造できる。また、アセチルグアニジン(7-2)の代わりに無置換のグアニジンを用いる方法(例えば、Chem. Ber. 89, 1033(1956))も使用できる。

【0057】

## (4) 5-アミノ-1,2,4-チアジアゾールの製法

## 【化 3 8】



[式中、R<sup>180</sup>は低級アルキル基、Xはハロゲン原子を表し、E、GおよびR<sup>121</sup>は前記と同義である。]

5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール(8-6)は以下の方法によって製造することができる。すなわち、アミド化合物(8-1)を原料とし、ジアルキル硫酸(8-2)中、反応温度15~200℃で反応させた後、中和処理して式8-3で表される化合物を得ることができる。ジアルキル硫酸としてはジメチル硫酸等が好ましい。式8-3で表される化合物は不活性溶媒中、反応温度0~100℃で、塩化アンモニウムあるいは式： $\text{H}_2\text{NR}^{121}$ で表されるアミンを作用させることで、アミジン(8-4)を得ることができる。ここで、好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等が挙げられる。このアミジン(8-4)を式8-5で表される化合物を経由する公知の方法(例えば、Bull. Chem. Soc. Jpn., 46, 1765(1973); Chem. Ber., 93, 397(1960); Chem. Ber., 87, 57(1954))に従い、目的の5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール(8-6)を製造することができる。上記に示した1,2,4-チアジアゾールの合成法は、記載した方

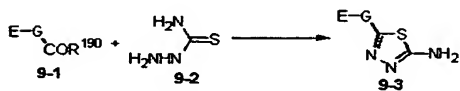
法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.492-508(1984))に従って製造することもできる。

【0058】

(5) 2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールの製法

2-アミノ-1,3,4-チアジアゾールは以下の方法によって製造することができる。

【化 3 9】

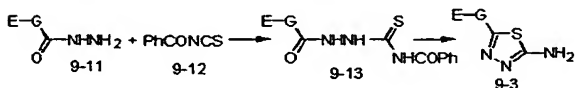


[式中、R<sup>190</sup>は水酸基またはハロゲン原子を表し、EおよびGは前記と同義である。]

それ自体公知か公知の方法で製造できる式9-1の化合物を原料とし、公知の方法(例えば、特開昭58-135873; J. Pharm. Soc. Jpn., 72, 1536(1952))に従い、チオセミカルバジド(9-2)を作用させることにより、目的の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(9-3)を製造することができる。

【0059】

【化 4 0】

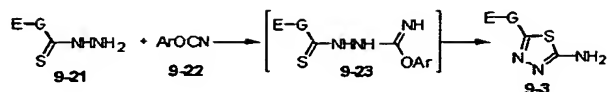


[式中、Phはフェニル基を表し、EおよびGは前記と同義である。]

別法として、それ自体公知か公知の方法で製造できる式9-11で表される化合物を原料とし、不活性溶媒中、反応温度0~80℃で、イソチオシアン酸ベンゾイル(9-12)を作用させて式9-13で表される化合物に導くことができる。好ましい溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等が挙げられる。これ(9-13)を反応温度50~100℃で、硫酸で処理することにより、目的の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(9-3)を製造することができる。

【0060】

## 【化 4 1】



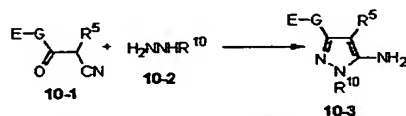
【式中、Arはアリール基を表し、EおよびGは前記と同義である。】

さらに別法として、それ自体公知か公知の方法で製造できる式9-21および式9-22で表される化合物を原料とし、公知の方法(例えば、Chem. Ber., 98, 1359(1965))に従い目的の2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール(9-3)を製造することができる。上記に示した1,3,4-チアジアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.568-575(1984))に従って製造することもできる。

## 【0061】

## (6) 3-アミノピラゾールの製法

## 【化 4 2】



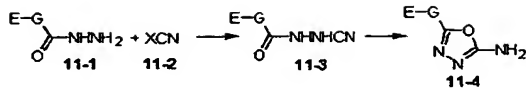
【式中、E、G、R<sup>5</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同義である。】

2-アミノピラゾール誘導体(10-3)は、それ自体公知か公知の方法(例えば、特開昭63-152368; Tetrahedron, 53, 1729(1997))により製造できるシアノケトン(10-1)とヒドラジン誘導体(10-2)とを、公知の方法(例えば、Tetrahedron, 52, 7893(1996))に従い、不活性溶媒中、反応温度15~120℃で反応させることにより製造できる。好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、酢酸、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。上記に示したピラゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.5", p.273-291(1984))に従って製造することもできる。

## 【0062】

## (7) 2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾールの製法

## 【化 4 3】



〔式中、E、GおよびXは前記と同義である。〕

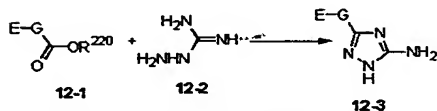
2-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール(11-4)は、それ自体公知か公知の方法で製造できる式11-1の化合物を原料とし、公知の方法(例えば、東独国特許第52668号[Chem. Abs., 68, 68996p(1968)])に従い、ハロゲノシアン(11-2)を作用させた後に閉環することで、製造することができる。式11-2で表される化合物としてはブロモシアンが好ましい。

上記に示した1,3,4-チアジアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.6", p.440-445(1984))に従って製造することもできる。

## 【0063】

## (8) 3-アミノ-1,2,4-トリアゾールの製法

## 【化 4 4】

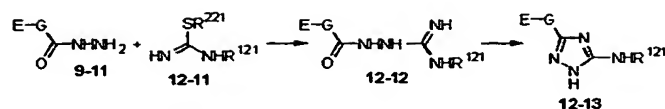


〔式中、R<sup>220</sup>は低級アルキル基を表し、EおよびGは前記と同義である。〕

3-アミノ-1,2,4-トリアゾール誘導体(12-3)は、公知の方法(例えば、J. Med. Chem., 41, 2985(1998))に従い、エステル(12-1)とアミノグアニジン(12-2)とを、塩基存在下、不活性溶媒中で、反応温度15~110℃で反応させることにより製造することができる。塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒；水；またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

## 【0064】

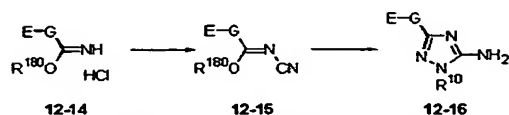
## 【化 4 5】



[式中、 $R^{221}$ は低級アルキル基を表し、E、Gおよび $R^{121}$ は前記と同義である。]  
別法として、公知の方法（例えば、J. Med. Chem., 28, 1628(1985)）に従い、アシルヒドラジン(9-11)とS-アルキルイソチオウレア誘導体(12-11)とを縮合させた後、加熱により環化させることにより、トリアゾール(12-13)を製造することもできる。

## 【0065】

## 【化 4 6】



[E,G, $R^{10}$ および $R^{180}$ はいずれも前記と同義である。]

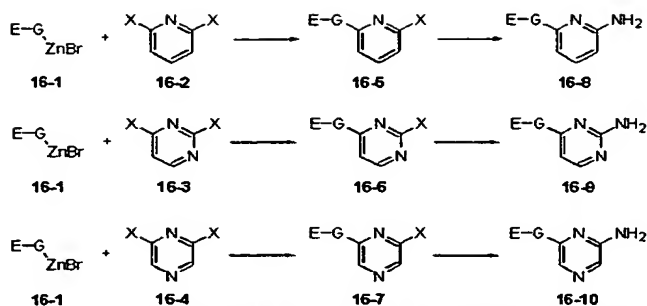
別法として、公知の方法（例えば、J. Org. Chem. 39, 1522(1974)）に従い、トリアゾールを製造することができる。N-シアノイミデートは、イミデート塩酸塩とシアナミドを不活性溶媒中、室温から50℃で反応させることにより得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノールなどが好ましい。N-シアノイミデートと不活性溶媒中、0℃から使用する溶媒の沸点で置換ヒドラジンと反応させることで目的の3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール誘導体を製造することができる。好ましい溶媒として、メタノール、エタノールが挙げられる。

上記に示した1,2,4-トリアゾールの合成法は、記載した方法に限られるものではなく、一般的な合成法(例えば、A. R. Katritzky et al., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry vol.5", p.761-784(1984))に従って製造することもできる。

上記製法で得られるアミノ複素芳香環化合物に対し、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、化合物中のNH基に、置換基または保護基を導入することもできる。

## 【0066】

2-アミノピリジン、アミジン、ピラジンの製法



[式中、Xは塩素原子または臭素原子を表し、E、Gは前記と同義である。]

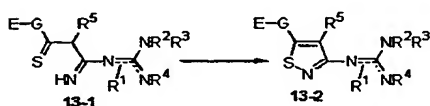
2-アミノピリジン、アミジン、ピラジン誘導体は公知の方法（例えば、国際特許第9426715号）に従い、16-1で表される化合物と2,6-ジハロピリジン(16-2)、2,6-ジハロピリミジン(16-3)、2,6-ジハロピラジン(16-4)をパラジウム触媒（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム）を用いてカップリングし、それぞれ16-5、16-6、16-7で表される化合物とした後、アンモニアを反応させることにより、目的の2-アミノピリジン(16-8)、アミジン(16-9)、ピラジン(16-10)誘導体を製造することができる。

【0067】

本発明化合物は、例えば、それぞれ複素芳香環ごとに以下のような方法によっても製造することができる。

#### [6] 3-グアニジノイソチアゾールの製法

##### 【化47】



[式中、E、G、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および2つの破線は前記と同義である。]

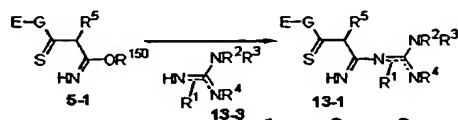
本発明の3-グアニジノイソチアゾール(13-2)は、以下の方法によって製造できる。すなわち、式13-1で表される化合物を不活性溶媒中、塩基の存在下、反応温度-20～80℃でヨウ素または臭素を反応させることにより製造することができる。

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アルコール類が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン、トリエチルアミン、ピリジン、ま

たはこれらの混合物等が挙げられ、好適にはピリジンが挙げられる。

【0068】

【化48】



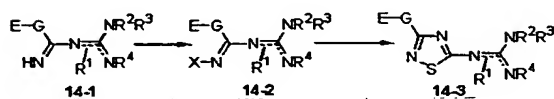
[式中、E、G、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>150</sup>および2つの破線は前記と同義である。]

上記の式13-1で表される化合物は、前記の製法で得られる式5-1で表される化合物に、不活性溶媒中、反応温度0～110℃でグアニジン(13-3)を反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えば、水、アセトニトリル；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等の塩素系炭化水素類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、アセトニトリル、アルコール類が挙げられる。

【0069】

[7] 5-グアニジノ-1,2,4-チアジアゾールの製法

【化49】



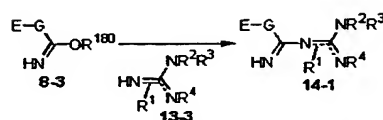
[式中、E、G、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>および2つの破線は前記と同義である。]

本発明の5-グアニジノ-1,2,4-チアジアゾール(14-3)は以下の方法によって製造することができる。すなわち、式14-1で表される化合物を不活性溶媒中、反応温度0～30℃でハロゲン化試剤を作用させて式14-2で表される化合物を得ることができる。溶媒としては、水、または水-ジエチルエーテル混合系等が好ましく、ハロゲン化試剤としては、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウムが好ましい。式14-2で表される化合物は、不活性溶媒中、反応温度0～30℃でチオシアン酸塩を作用させることで目的の5-グアニジノ-1,2,4-チアジアゾール(14-3)を

製造できる。ここでの好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系が挙げられ、チオシアン酸塩としてはチオシアン酸カリウムが好ましい。

【0070】

【化 5 0】



〔式中、E、G、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{180}$ および2つの破線は前記と同義である。〕

上記の式14-1で表される化合物は以下の方法によって製造することができる。すなわち、前記の方法で得られる式8-3で表される化合物を不活性溶媒中、反応温度0～100℃で、式13-3で表されるグアニジン誘導体と作用させることで、目的のアミジン(14-1)を製造することができる。ここで、好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等、アルコール系溶媒が挙げられる。

【0071】

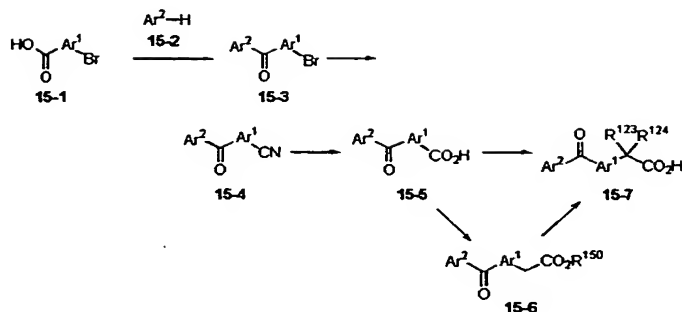
上記製法で得られるグアニジノ複素芳香環化合物のうち、化合物中にNH基がある場合は、所望により、前記の一般的なアミノ基の修飾法と同様にして、置換基または保護基を導入することもできる。

また、Eで表される部分構造を有する上記化合物のうち、E中にカルボニル基を含む場合は、必要に応じて保護基を導入することもできる。保護基としては、例えば”Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd Ed.(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, inc., p 175-223(1991))に記載の各種の保護基が使用可能である。好ましくは、ジメチルアセタール等の非環状アセタール；1,3-ジオキサンまたは1,3-ジオキソラン等の環状アセタール；1,3-ジチアン等のチオアセタール；オキシム等が挙げられる。脱保護についても例えば同文献記載の方法で行うことができる。

【0072】



## 【化51】



[式中、 $\text{Ar}^1$ は、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、ホルミル基、アセチル基、シアノ基、 $-\text{R}^{17}$  ( $\text{R}^{17}$ は前記と同義である。)、 $-\text{OR}^{11}$  ( $\text{R}^{11}$ は前記と同義である。)、 $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$  ( $\text{R}^{29}$ は前記と同義である。) および  $-\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$  ( $\text{R}^{30}$  および  $\text{R}^{31}$  は前記と同義である。) からなる群から任意に選ばれる1から4個の基で置換されていてもよいベンゼン環を表す。また、 $\text{Ar}^2$ は、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子、 $\text{R}^{17}$  ( $\text{R}^{17}$ は前記と同義である。)、 $\text{OR}^{11}$  ( $\text{R}^{11}$ は前記と同義である。) からなる群から任意に選ばれる1個から4個の基で置換されていてもよいベンゼン環を表す。また、式1-1のカルボン酸のオルト位と式1-2は単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ で結合していてもよい。 $\text{R}^{123}$ および $\text{R}^{124}$ は、各々独立して、水素原子、低級アルキル基を表す。また、 $\text{R}^{123}$ および $\text{R}^{124}$ が結合して、それらが結合する炭素原子とともに、置換されていてもよい炭素水素環を形成してもよい。 $\text{R}^{150}$ は、低級アルキル基を表す。]

本発明化合物の原料のうち、式15-6で表されるエステルまたは式15-7で表されるカルボン酸は以下の方法によっても製造することもできる。すなわち、カルボキシル基、臭素原子を有するベンゼン誘導体(式15-1)を原料とし、公知の酸クロリド合成法に従い酸クロリドとしたのち、公知のフリーデルクラフト反応(例えば、R.C.Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publisher s, Inc., p.703-708(1989))に従い、式15-2で表されるベンゼン誘導体と反応させ、ベンゾフェノン誘導体(式15-3)を合成する。続いて、公知のシアノ置換法(例えば、Synthstic Communication, 1997, 27, 1199.)に従い、式15-4で表される化合物を合成し、これを加水分解してカルボン酸(式15-5)を合成する。さらに続いて、公知の酸クロリド合成法に従い、酸クロリドを合成し、公知のArndt-Ei

stert合成法（例えば、R.C.Larock, “Comprehensive Organic Transformations” , VCH Publishers, Inc., p.933(1989)）に従い、ジアゾメタンもしくはトリメチルシリルジアゾメタンと反応させることにより、カルボン酸（式15-7、 $R^{123}=R^{124}=H$ ）もしくはエステル（式15-6）を製造することができる。また、公知のC-アルキル化法により、式： $X-R^{123}$ 、 $X-R^{124}$ もしくは $X-R^{123}-R^{124}-X$ （Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、 $R^{123}$ 、 $R^{124}$ は前記と同義である。）を用いてエステル（式15-6）にアルキル基を導入した後、エステル基を加水分解することにより、式15-7で表される化合物を製造することもできる。

## 【0073】

本発明に包含される化合物の具体例としては、以下に示す化合物が挙げられる。ただし、これらの化合物は、例示のためのものであって、本発明はこれらのみに限定されるものではない。具体例において、使用する略号の意味は以下の通りである。

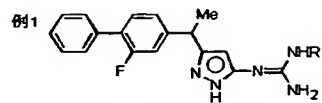
Me：メチル

Et：エチル

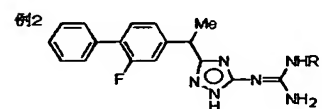
Ph：フェニル

## 【0074】

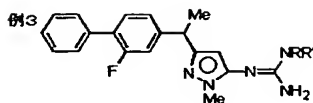
【化52】



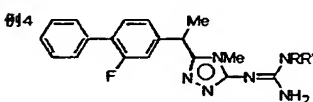
No.	-NHR
1-01	-NHMe
1-02	-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
1-03	-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH



No.	-NHR
2-01	-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
2-02	-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
2-03	-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
2-04	-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
2-05	-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe
2-06	-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>



No.	-NRR'
3-01	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
3-02	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COOH
3-03	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COOEt
3-04	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

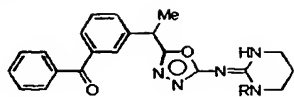


No.	-NRR'
4-01	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> COOH
4-02	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
4-03	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
4-04	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>

【0075】

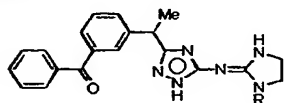
【化 5 3】

例5



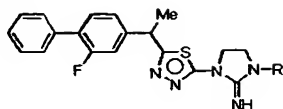
No.	-R
5-01	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
5-02	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
5-03	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
5-04	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me
5-05	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
5-06	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例6



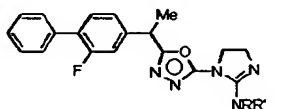
No.	-R
6-01	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6-02	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
6-03	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
6-04	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Me
6-05	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
6-06	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例7



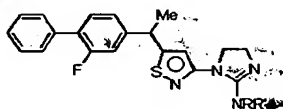
No.	-R
7-01	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
7-02	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例8



No.	-NRR'
8-01	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
8-02	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>

例9\*

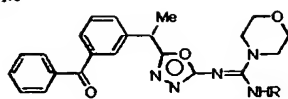


No.	-NRR'
9-01	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O
9-02	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe

【0076】

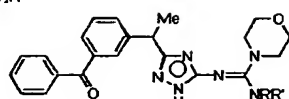
【化 5 4】

例10



No.	-NHR
10-01	
10-02	
10-03	
10-04	
10-05	-NH-SO <sub>2</sub> -Me
10-06	
10-07	
10-08	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
10-09	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>
10-10	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>

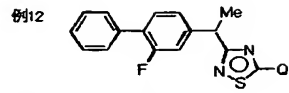
例11



No.	-NRR'
11-01	
11-02	
11-03	
11-04	
11-05	-NMe-SO <sub>2</sub> -Me
11-06	
11-07	
11-08	-NMe-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
11-09	-NMe-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>
11-10	-NMe-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>

【0077】

【化 5 5】

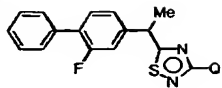


No.	-Q	No.	-Q
12-01		12-10	
12-02		12-11	
12-03		12-12	
12-04		12-13	
12-05		12-14	
12-06		12-15	
12-07		12-16	
12-08		12-17	
12-09			

【0078】

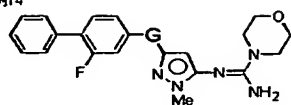
【化 5 6】

例13



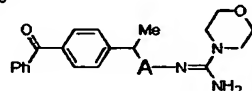
No.	-Q
13-01	
13-02	
13-03	
13-04	
13-05	
13-06	

例14



No.	-G-
14-01	
14-02	
14-03	

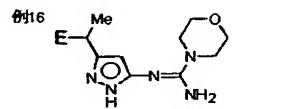
例15



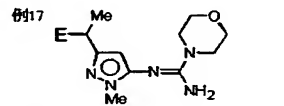
No.	-A-
15-01	
15-02	
15-03	
15-04	
15-05	
15-06	
15-07	

【0079】

【化 57】

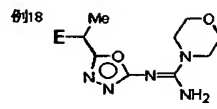


No.	E—
16-01	
16-02	
16-03	
16-04	
16-05	

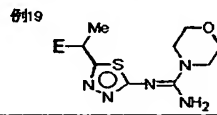


No.	E—
17-01	
17-02	
17-03	
17-04	

【0080】



No.	E—
18-01	
18-02	
18-03	
18-04	

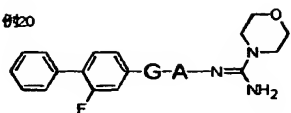


No.	E—
19-01	
19-02	
19-03	
19-04	



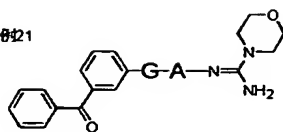
【化 5 8】

例 20



No.	-G-	-A-
20-01		
20-02		
20-03		
20-04		
20-05		
20-06		
20-07		
20-08		

例 21

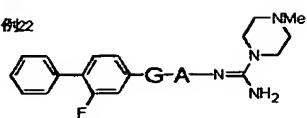


No.	-G-	-A-
21-01		
21-02		
21-03		
21-04		
21-05		
21-06		
21-07		
21-08		
21-09		
21-10		

【0081】

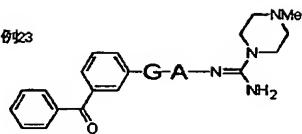
【化 59】

例22



No.	-G-	-A-
22-01		
22-02		
22-03		
22-04		
22-05		
22-06		
22-07		
22-08		
22-09		
22-10		
22-11		
22-12		

例23

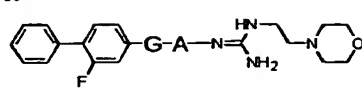


No.	-G-	-A-
23-01		
23-02		
23-03		
23-04		
23-05		
23-06		
23-07		
23-08		
23-09		
23-10		
23-11		
23-12		

【0082】

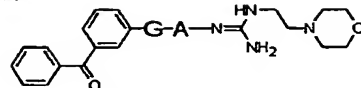
## 【化60】

例24



No.	-G-	-A-
24-01		
24-02		
24-03		
24-04		
24-05		
24-06		
24-07		
24-08		
24-09		
24-10		
24-11		
24-12		

例25

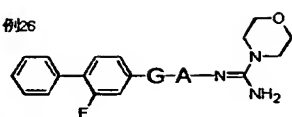


No.	-G-	-A-
25-01		
25-02		
25-03		
25-04		
25-05		
25-06		
25-07		
25-08		
25-09		
25-10		
25-11		
25-12		

【0083】

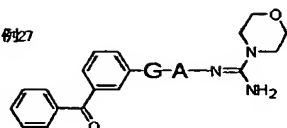
【化 6 1】

例 26



No.	-G-	-A-
26-01		
26-02		
26-03		
26-04		
26-05		
26-06		
26-07		
26-08		
26-09		
26-10		
26-11		
26-12		

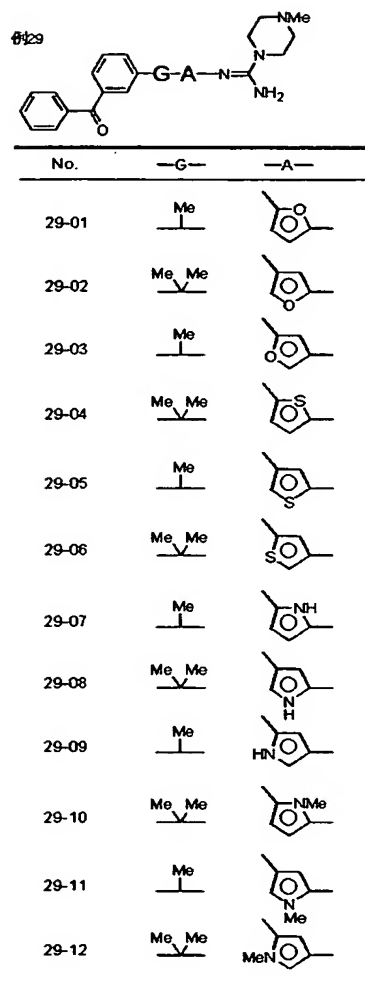
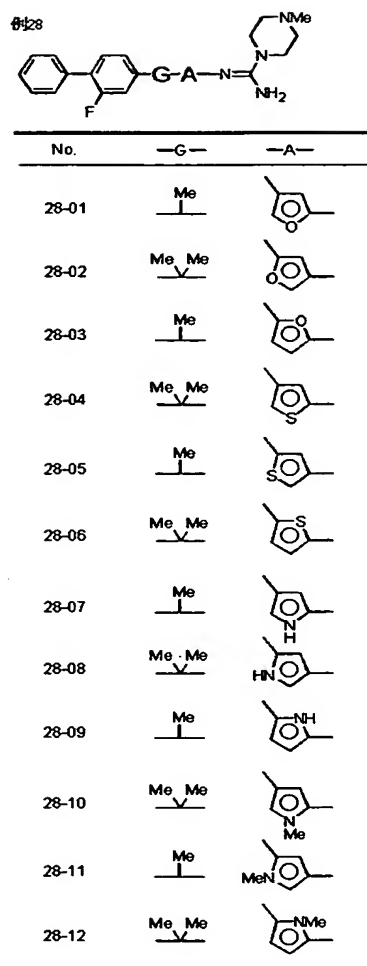
例 27



No.	-G-	-A-
27-01		
27-02		
27-03		
27-04		
27-05		
27-06		
27-07		
27-08		
27-09		
27-10		
27-11		
27-12		

【0084】

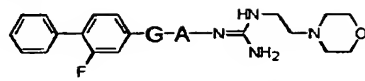
## 【化 6 2】



【0085】

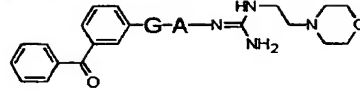
【化 6 3】

例30



No.	-G-	-A-
30-01		
30-02		
30-03		
30-04		
30-05		
30-06		
30-07		
30-08		
30-09		
30-10		
30-11		
30-12		

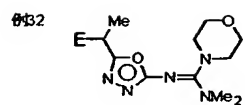
例31



No.	-G-	-A-
31-01		
31-02		
31-03		
31-04		
31-05		
31-06		
31-07		
31-08		
31-09		
31-10		
31-11		
31-12		

【0086】

【化64】

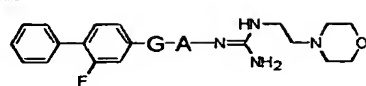


No.	E—	No.	E—
32-01		32-10	
32-02		32-11	
32-03		32-12	
32-04		32-13	
32-05		32-14	
32-06		32-15	
32-07		32-16	
32-08		32-17	
32-09		32-18	

【0087】

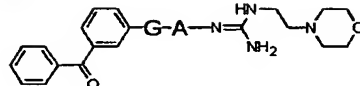
## 【化 65】

例30



No.	-G-	-A-
30-01		
30-02		
30-03		
30-04		
30-05		
30-06		
30-07		
30-08		
30-09		
30-10		
30-11		
30-12		

例31

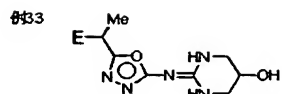


No.	-G-	-A-
31-01		
31-02		
31-03		
31-04		
31-05		
31-06		
31-07		
31-08		
31-09		
31-10		
31-11		
31-12		

【0088】



【化 6 6】

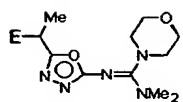


No.	E—	No.	E—
33-01		33-10	
33-02		33-11	
33-03		33-12	
33-04		33-13	
33-05		33-14	
33-06		33-15	
33-07		33-16	
33-08		33-17	
33-09		33-18	

【0089】

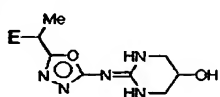
【化 6 7】

例34



No.	E—	No.	E—
34-01		34-04	
34-02		34-05	
34-03		34-06	

例35

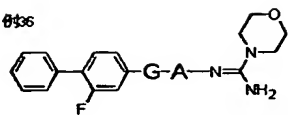


No.	E—	No.	E—
35-01		35-04	
35-02		35-05	
35-03		35-06	

【0090】

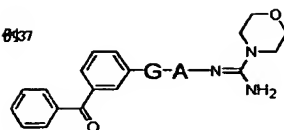
【化 6 8】

0936



No.	-G-	-A-
36-01	-CH <sub>2</sub> -	
36-02		
36-03		
36-04	-CH <sub>2</sub> -	
36-05		
36-06		
36-07	-CH <sub>2</sub> -	
36-08		
36-09		
36-10	-CH <sub>2</sub> -	
36-11		
36-12		

0937

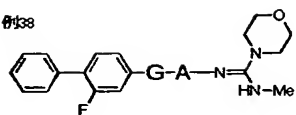


No.	-G-	-A-
37-01	-CH <sub>2</sub> -	
37-02		
37-03		
37-04	-CH <sub>2</sub> -	
37-05		
37-06		
37-07	-CH <sub>2</sub> -	
37-08		
37-09		
37-10	-CH <sub>2</sub> -	
37-11		
37-12		

【0091】

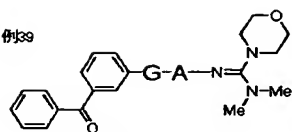
【化 69】

例38



No.	-G-	-A-
38-01	-CH <sub>2</sub> -	
38-02		
38-03		
38-04	-CH <sub>2</sub> -	
38-05		
38-06		
38-07	-CH <sub>2</sub> -	
38-08		
38-09		
38-10	-CH <sub>2</sub> -	
38-11		
38-12		

例39

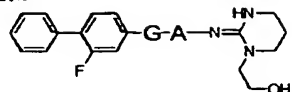


No.	-G-	-A-
39-01	-CH <sub>2</sub> -	
39-02		
39-03		
39-04	-CH <sub>2</sub> -	
39-05		
39-06		
39-07	-CH <sub>2</sub> -	
39-08		
39-09		
39-10	-CH <sub>2</sub> -	
39-11		
39-12		

【0092】

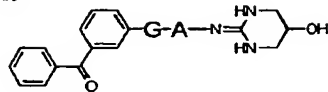
【化 70】

例40



No.	-G-	-A-
40-01	-CH <sub>2</sub> -	
40-02		
40-03		
40-04	-CH <sub>2</sub> -	
40-05		
40-06		
40-07	-CH <sub>2</sub> -	
40-08		
40-09		
40-10	-CH <sub>2</sub> -	
40-11		
40-12		

例41



No.	-G-	-A-
41-01	-CH <sub>2</sub> -	
41-02		
41-03		
41-04	-CH <sub>2</sub> -	
41-05		
41-06		
41-07	-CH <sub>2</sub> -	
41-08		
41-09		
41-10	-CH <sub>2</sub> -	
41-11		
41-12		

【0093】

【実施例】

以下に実施例および参考例により本発明を説明するが、本発明はもとよりこれらに限定されるものではない。

実施例等において、使用する略号の意味は以下の通りである。

THF：テトラヒドロフラン

DMSO：ジメチルスルホキシド

DMF：ジメチルホルムアミド

IPA：イソプロピルアルコール

TFA：トリフルオロ酢酸

Et：エチル

Me: メチル

Bu-t: tert-ブチル

Bz: ベンゾイル

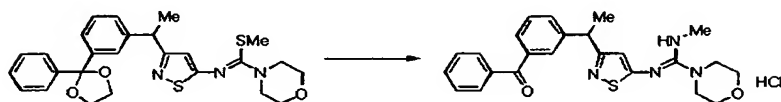
Boc: tert-ブトキシカルボニル

【0094】

# 実施例 1

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-5-イソチアゾリル}-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 7 1】



参考例 4 で得た化合物とメチルアミンから、実施例 7 および実施例 6 と同様の操作により目的物を得た。

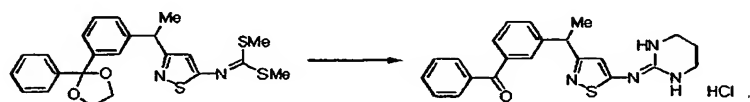
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70(d, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.15(br. s, 3H), 3.48(br. s, 4H), 3.70(br. s, 4H), 4.29(q, 1H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.74(s, 1H), 7.38-7.52(m, 4H), 7.56-7.63(m, 2H), 7.7(br. s, 1H), 7.75-7.80(m, 2H), 9.52(br. s, 1H), 11.55(br. s, 1H).

【0095】

# 実施例 2

フェニル(3-[1-[5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-3-イソチアゾリル]エチル]フェニル)メタノン 塩酸塩

【化 7 2】



参考例 3 で得た化合物を用い、実施例 15 および実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

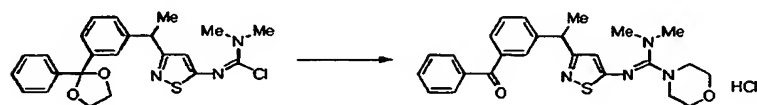
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.67(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.98(br. s, 2H), 3.45(br. s, 4H), 4.27(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.84(s, 1H), 7.36-7.41(m, 1H), 7.46-7.65(m, 6H), 7.75-7.77(m, 2H), 7.91(br. s, 2H), 11.44(br. s, 1H).

【0096】

## 実施例 3

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-5-イソチアゾリル]-N,N-ジメチル-4-  
 モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

## 【化 7 3】



参考例 5 で得た化合物 (4.00g) をモルホリン (40mL) に溶解し、100℃ で 30 分間かき混ぜた。エバポレータでモルホリンを留去した後、クロロホルムを加え、水洗、乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィ (クロロホルム～クロロホルム/メタノール=96/4) で精製し、グアニジン (3.78g) を得た。TFA を作用させ、アセタール保護基を除去したのち、エタノール溶液中、4 N-塩酸/ジオキサンで処理して目的物 (2.95g) を得た。

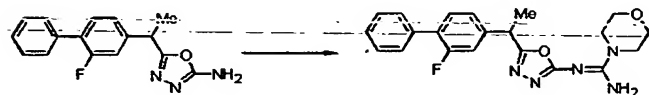
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.72(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.07(br. s, 6H), 3.54(br. s, 4H), 3.87(br. s, 4H), 4.37(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.91(s, 1H), 7.38-7.54(m, 4H), 7.56-7.64(m, 2H), 7.71(br. s, 1H), 7.76-7.81(m, 2H).

【0097】

## 実施例 4

N'-{5-[1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

## 【化 7 4】



窒素雰囲気下、リチウムアミド (199mg)、トルエン (5ml) および tert-ブタノール (2.5g) の混合物を 80℃ で 30 分加熱し、80℃ で窒素を 30 分通気した。室温に戻し、参考例 6 で得た化合物 (1.23g)、トルエン (5ml)、シアノモルホリン (486mg) および tert-ブタノール (1g) の混合物を滴下した。これを 80℃ で 3 時間加熱後、5% 食塩水を加え、クロロホルム抽出し、有機層を減圧濃縮した。残渣を再結晶 (クロロホルム) して原料 (369mg) を回収した。母液を減圧濃縮し、再結晶 (エタノール/水) して目的物 (839mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.74(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.51-3.54(m, 4H), 3.72-3.75(m, 4H), 4.25(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.97(br-s, 2H), 7.10-7.18(m, 2H), 7.33-7.46(m, 4H), 7.50-7.53(m, 2H)

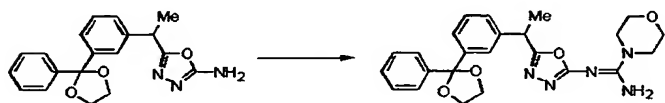
IR(KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3364, 3204, 2978, 2863, 1652, 1583, 1537, 1499, 1485, 1451, 1422, 1377, 1292, 1271, 1227, 1161, 1121

【0098】

#### 実施例 5

N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

【化 7 5】



窒素雰囲気下、リチウムアミド(459mg)とトルエン(15ml)の混合物に、80℃でtert-ブタノール(1.48g)のトルエン((5ml)溶液を滴下した後、窒素を30分通気した。これに参考例7で得た化合物(3.37g)およびシアノモルホリン(1.12g)のトルエン(15ml)溶液を40分かけて滴下し、80℃で5時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層は水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=50/1)にて精製し、目的物(2.69g, 白色アモルファス)を得た。

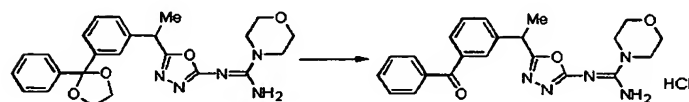
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.49-3.52(m, 4H), 3.71-3.74(m, 4H), 4.04(s, 4H), 4.20(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.95(br-s, 2H), 7.23-7.36(m, 6H), 7.48-7.51(m, 3H)

【0099】

#### 実施例 6

N'-(5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 7 6】





窒素雰囲気下、実施例5で得た化合物(2.53g)をTFA(10ml)に溶かし、水(2ml)を加え、1日攪拌後、減圧濃縮し、トルエンを加えて濃縮することを二度繰り返した。得られた残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=100/1)にて精製し、粗生成物(1.89g)を得た。1N-塩酸/エーテル溶液で処理して目的物(1.48g)を得た。

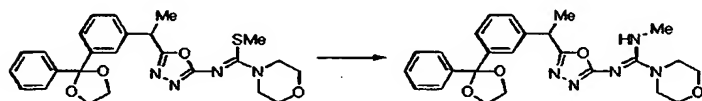
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 1.71(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.59-3.62(m, 4H), 3.68(m, 4H), 4.39(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.51-7.56(m, 3H), 7.63-7.71(m, 3H), 7.76-7.79(m, 3H)

【0100】

#### 実施例7

N-メチル-N'-[5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

【化77】



窒素雰囲気下、参考例9で得た化合物(2.94g)をTHF(12ml)に溶かし、室温で、40%メチルアミン水溶液(7.11g)を加え、80℃で5時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣にトルエンを加えて濃縮し、目的物(2.83g, 黄色液体)を得た。

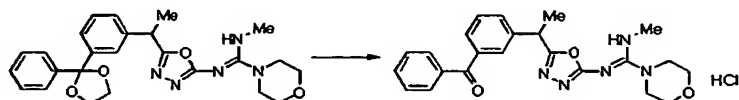
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.96(d, 3H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.33-3.37(m, 4H), 3.73-3.76(m, 4H), 4.05(s, 4H), 4.21(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.16-7.37(m, 6H), 7.48-7.51(m, 3H), 8.39(br-d, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ )

【0101】

#### 実施例8

N'-[5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化78】



実施例7で得た化合物を用い、実施例6と同様な操作により目的物を得た。

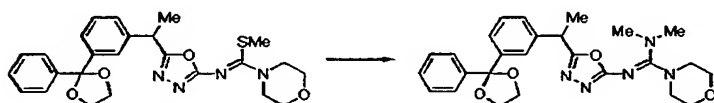
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 1.70(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.78(s, 3H), 3.40-3.36(m, 4H), 3.54-3.60(m, 4H), 4.37(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.51-7.58(m, 3H), 7.62-7.68(m, 3H), 7.76-7.79(m, 3H)

【0102】

#### 実施例 9

N,N-ジメチル-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

【化 7 9】



参考例 9 で得た化合物とジメチルアミンから、実施例 7 と同様な操作により目的物を得た。

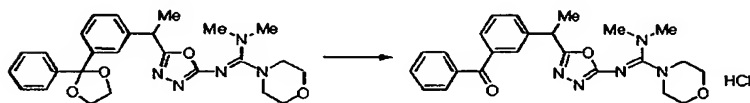
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68(d, 3H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.76(s, 6H), 3.23-3.26(m, 4H), 3.65-3.68(m, 4H), 4.03(s, 4H), 4.17(q, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.24-7.36(m, 6H), 7.46-7.50(m, 3H)

【0103】

#### 実施例 1 0

N'-(5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 8 0】



実施例 9 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 1.75(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.96(s, 6H), 3.29-3.34(m, 4H), 3.56-3.63(m, 4H), 4.45(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.51-7.60(m, 3H), 7.64-7.72(m, 3H), 7.77-7.81(m, 3H)

【0104】

#### 実施例 1 1

N-(2-ヒドロキシエチル)-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)

フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

【化 8 1】



参考例 9 で得た化合物とエタノールアミンから、実施例 7 と同様な操作により目的物を得た。

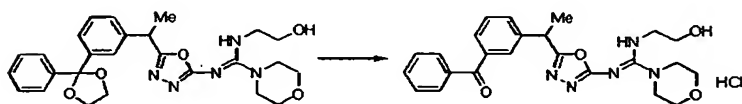
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.31-3.36(m, 2H), 3.43-3.46(m, 4H), 3.71-3.75(m, 6H), 4.05(s, 4H), 4.20(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.47-7.47(m, 1H), 7.22-7.38(m, 6H), 7.47-7.52(m, 3H)

【0105】

実施例 1 2

N'-[5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 8 2】



実施例 1 1 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.70(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.25-3.44(m, 6H), 3.51-3.63(m, 6H), 4.36(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.51-7.58(m, 3H), 7.62-7.71(m, 3H), 7.77-7.79(m, 3H)

【0106】

実施例 1 3

N-(2-イミダゾリジニリデン)-5-[1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン

【化 8 3】



参考例 8 で得た化合物(2.97g)を THF(300ml)に溶かし、エチレンジアミン(404m

g)のTHF(5ml)溶液を加え、室温で13時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=1/0~100/1~50/1)にて精製し、目的物を(2.46g, 90%, 白色アモルファス)を得た。

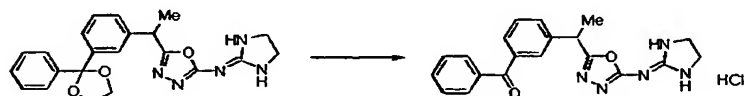
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.67(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.04(br-s, 4H), 4.20(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.22-7.36(m, 6H), 7.47-7.50(m, 3H)

【0107】

#### 実施例 14

(3-{1-[5-(2-イミダゾリジニリデンアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}フェニル)(フェニル)メタノン 塩酸塩

【化 8 4】



実施例 13 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.61(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.59(s, 4H), 4.47(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.52-7.74(m, 9H), 8.04(br-s, 2H)

【0108】

#### 実施例 15

5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-N-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン

【化 8 5】



参考例 8 で得た化合物と1,3-ジアミノプロパンから、実施例 13 と同様な操作により目的物を得た。

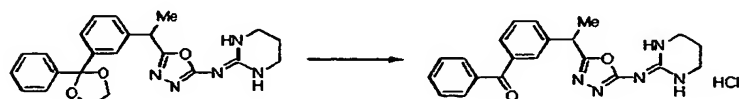
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.66(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.73-1.81(m, 2H), 3.22(br-s, 4H), 4.03(s, 4H), 4.16(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.17-7.34(m, 6H), 7.47-7.50(m, 3H)

【0109】

#### 実施例 16

フェニル(3-{1-[5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル}フェニル)メタノン 塩酸塩

【化 8 6】



実施例 15 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.61(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.77-1.87(m, 2H), 3.28-3.36(m, 4H), 4.50(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.54-7.74(m, 9H), 8.48(br-s, 2H)

【0110】

実施例 17

2-[(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)イミノ]ヘキサヒドロ-5-ピリミジノール

【化 8 7】



参考例 8 で得た化合物と 1,3-ジアミノ-2-プロパノールから、実施例 13 と同様な操作により目的物を得た。

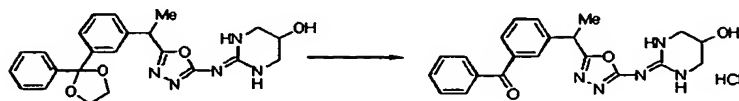
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.52(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.08-3.18(m, 2H), 3.29-3.38(m, 2H), 3.96(br-s, 5H), 4.23(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.19(d, 1H,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.15-7.18(m, 1H), 7.25-7.36(m, 5H), 7.40-7.43(m, 3H), 7.72(br-s, 2H)

【0111】

実施例 18

[3-(1-[5-[(5-ヒドロキシテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)アミノ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩

【化 8 8】



実施例 17 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

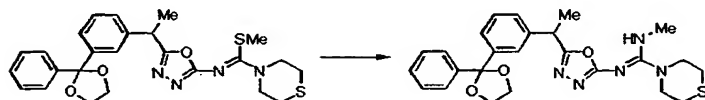
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.61(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.19-3.38(m, 4H), 4.01-4.07(m, 1H), 4.50(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.54-7.74(m, 9H), 8.41(br-s, 2H)

【0112】

#### 実施例 19

N-メチル-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-チオモルホリンカルボキシイミドアミド

【化 89】



参考例 10 で得た化合物とメチルアミンから、実施例 7 と同様な操作により目的物を得た。

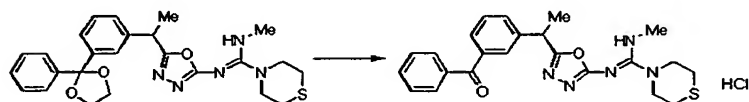
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.68-2.72(m, 4H), 2.93(d, 3H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 3.59-3.63(m, 4H), 4.05(s, 4H), 4.21(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.21-7.37(m, 6H), 7.48-7.51(m, 3H), 8.33-8.41(m, 1H)

【0113】

#### 実施例 20

N'-(5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-メチル-4-チオモルフォリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 90】



実施例 19 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.55(s, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.58-2.59(m, 4H), 2.63(d, 3H,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.68-3.70(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.50-7.55(m, 3H), 7.60-7.70(m, 6H), 8.80(br, 1H)

【0114】

#### 実施例 21

N,N-ジメチル-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-チオモルホリンカルボキシイミドアミド

【化 9 1】



参考例 10 で得た化合物とジメチルアミンから、実施例 7 と同様な操作により目的物を得た。

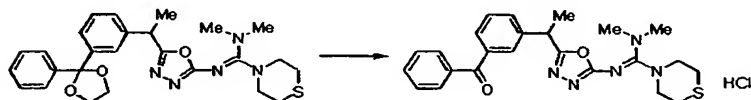
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.59(m, 4H), 2.76(s, 6H), 3.45-3.48(m, 4H), 4.03(s, 4H), 4.20(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.22-7.37(m, 6H), 7.47-7.50(m, 3H)

【0115】

実施例 2 2

N'-[5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-4-チオモルフォリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 9 2】



実施例 2 1 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.63(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.61-2.63(m, 4H), 2.87(s, 6H), 3.42(br, 4H), 4.53(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.54-7.59(m, 3H), 7.64-7.74(m, 6H)

【0116】

実施例 2 3

N-(2-ヒドロキシエチル)-N'-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-チオモルホリンカルボキシイミドアミド

## 【化 9 3】



参考例 10 で得た化合物とエタノールアミンから、実施例 7 と同様な操作により目的物を得た。

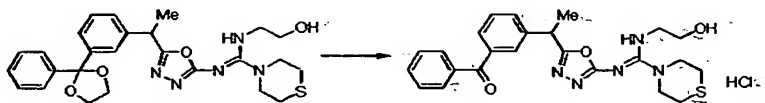
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.67-2.70(m, 4H), 3.28-3.31(m, 4H), 3.68-3.76(m, 4H+2H), 4.05(s, 4H), 4.20(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.82-6.88(m, 1H), 7.21-7.37(m, 6H), 7.49-7.52(m, 3H)

【0117】

## 実施例 2 4

N'-[5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-チオモルフォリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

## 【化 9 4】



実施例 2 3 で得た化合物を用い、実施例 6 と同様な操作により目的物を得た。

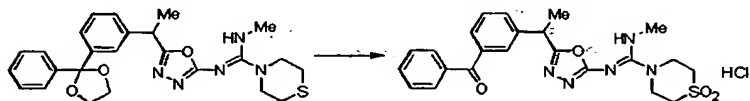
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.59(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.61-2.62(m, 4H), 3.12-3.18(m, 2H), 3.43(t, 2H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.70-3.71(m, 4H), 4.46(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.54-7.58(m, 3H), 7.64-7.74(m, 6H), 8.70(br, 1H)

【0118】

## 実施例 2 5

N'-[5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-メチル-4-チオモルフォリンカルボキシイミドアミド 1,1-ジオキシド 塩酸塩

## 【化 9 5】



実施例 1 9 で得た化合物を用い、実施例 2 7 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.60(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.69(d, 3H,  $J=4.4$



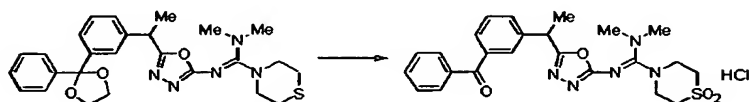
Hz), 3.32(br, 4H), 3.91(br, 4H), 4.48(q, 1H, J=7.1Hz), 7.56-7.59(m, 3H), 7.65-7.74(m, 6H), 9.09(br, 1H)

【0119】

## 実施例 2 6

N'-[5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-4-チオモルフォリンカルボキシイミド 1,1-ジオキシド 塩酸塩

【化 9 6】



実施例 2 1 で得た化合物を用い、実施例 2 7 と同様な操作により目的物を得た。

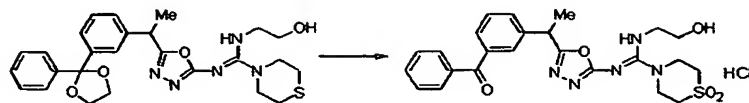
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.62(d, 3H, J=7.2Hz), 2.87(s, 6H), 3.27(br, 4H), 3.65(br, 4H), 4.51(q, 1H, J=7.1Hz), 7.54-7.58(m, 3H), 7.63(m, 6H)

【0120】

## 実施例 2 7

N'-[5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-チオモルフォリンカルボキシイミド 1,1-ジオキシド 塩酸塩

【化 9 7】



窒素雰囲気下、実施例 2 3 で得た化合物(2.08g)をメタノール(35ml)に溶かし、0℃でオキシソ(3.26g)の水(15ml)溶液を5分かけて滴下し、室温に戻して3.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルム抽出し、5%食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をTFA(10ml)に溶かし、0℃で水(0.5ml)を加え、室温に戻して30分攪拌後、減圧濃縮し、クロロホルムを加え、飽和重曹水で中和した。有機層を5%食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(

クロロホルム/メタノール=1/0~100/1~50/1) にて精製し、粗目的物(2.01g, 99%, 白色アモルファス)を得た。1N-塩酸/エーテルで処理して目的物(1.99g, 白色晶, 92%)を得た。

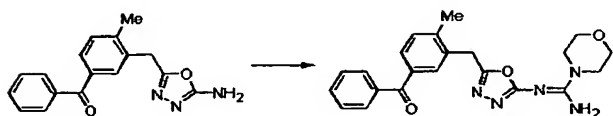
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $-d_6$ -DMSO)- $\delta$  ppm: 1.60(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.12-3.23(m, 2H), 3.29(br, 4H), 3.45(t, 2H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.88(br, 4H), 4.47(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.55-7.58(m, 3H), 7.64-7.75(m, 6H), 8.90(br, 1H)

【0121】

## 実施例 2 8

N' - [5-(5-ベンゾイル-2-メチルベンジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-4-  
モルホリンカルボキシイミドアミド

【化 9 8】



窒素雰囲気下、リチウムアミド(16mg)のトルエン溶液(2ml)に80°C下、tert-ブチルアルコール(51mg)のトルエン溶液(2ml)を加えた後、参考例16で得た化合物(0.10g)、シアノモルホリン(38mg)のトルエン懸濁液(3ml)をゆっくりと滴下し、3時間加温した。室温に冷却後、反応液を水(20ml)にあげ、酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、目的物(78mg)を得た。

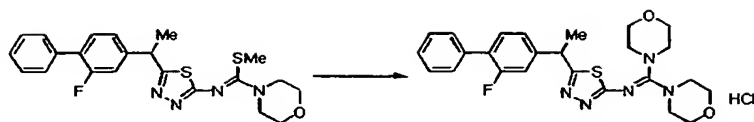
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.46(s, 3H), 3.52(t, 4H,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 3.73(t, 4H,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 4.11(s, 2H), 6.96(brs, 2H), 7.28(d, 1H,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.44-7.63(m, 4H), 7.74-7.79(m, 3H).

【0122】

## 実施例 2 9

N-[ジ(4-モルホリニル)メチレン]-5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-アミン 塩酸塩

## 【化99】



参考例19で得られた化合物とモルホリンから、実施例42と同様な操作により目的物を得た。

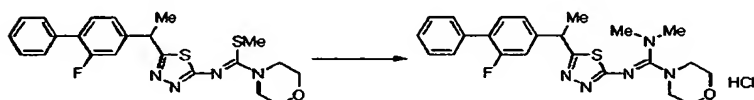
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.81(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.55(br, 8H), 3.88(br, 8H), 4.46(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.06-7.18(m, 2H), 7.34-7.56(m, 6H)

【0123】

## 実施例30

$N'$ -[5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル]- $N,N$ -ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

## 【化100】



参考例19で得られた化合物とジメチルアミンから、実施例42と同様な操作により目的物を得た。

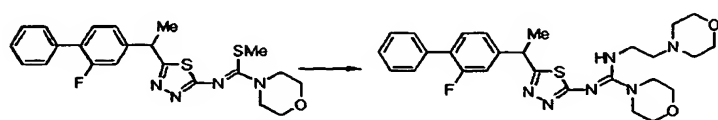
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.80(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.99(s, 6H), 3.38-3.48(m, 4H), 3.77-3.84(m, 4H), 4.47(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.08-7.19(m, 2H), 7.33-7.56(m, 6H)

【0124】

## 実施例3-1

$N'$ -[5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル]- $N$ -[2-(4-モルホリニル)エチル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

## 【化101】



参考例19で得られた化合物と4-(2-アミノエチル)モルホリンから、実施例39と同様な操作により目的物を得た。

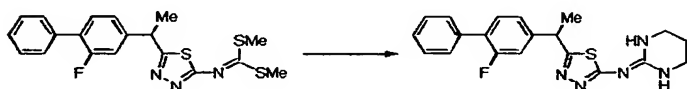
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.78(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.41-2.48(m, 4H), 2.54(t, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.30(br q, 2H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.33-3.40(m, 4H), 3.63-3.76(m, 8H), 4.46(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.08-7.20(m, 2H), 7.35-7.54(m, 6H), 8.74(br, 1H)

【0125】

### 実施例 3 2

N- {5- [1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル} -N-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミン

【化 1 0 2】



参考例 1 8 で得られた化合物と1,3-ジアミノプロパンから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.76(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.95(m, 1H), 3.37-3.44(m, 4H), 4.39(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.08-7.18(m, 2H), 7.32-7.55(m, 6H)

【0126】

### 実施例 3 3

N-(1,3-ジメチル-2-イミダゾリジニリデン)-N- {5- [1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-yl) エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル} アミン

【化 1 0 3】



参考例 1 8 で得られた化合物とN,N'-ジメチルエチレンジアミンから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.77(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.83(s, 6H), 3.46(s, 4H), 4.45(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.10-7.21(m, 2H), 7.32-7.57(m, 6H)

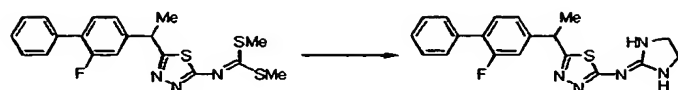
【0127】

### 実施例 3 4

5- [1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-N-(2-イミダゾリジニリ

デン)-1,3,4-チアジアゾール2-アミン

【化104】



参考例18で得られた化合物とエチレンジアミンから、実施例44と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.77(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.69(br, 4H), 4.43(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.08-7.18(m, 2H), 7.32-7.55(m, 6H)

【0128】

実施例35

2-(5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル)イミノ)ヘキサヒドロ-5-ピリミジノール

【化105】



参考例18で得られた化合物と1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンから実施例44と同様な操作により目的物を得た。

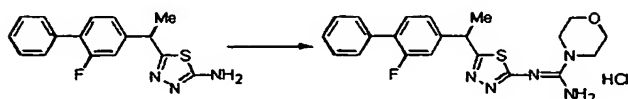
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.63(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.07-3.17(m, 2H), 3.28-3.37(m, 2H), 3.94(m, 1H), 4.46(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.18(d, 1H,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 7.18-7.26(m, 2H), 7.35-7.55(m, 6H), 8.06(br, 2H)

【0129】

実施例36

N'-{5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミド 塩酸塩

【化106】



60%-水素化ナトリウム(0.54g)のTHF(10ml)懸濁液に、参考例17で得た化合物(2g)のTHF(50ml)溶液を0℃で加えた。15分後、シアノモルホリン(0.98ml)を加え

1時間攪拌後、室温に戻し終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、粗目的物(1.7g)を得た。これをジオキサン(15ml)に溶かした後、4N-塩酸/ジオキサン溶液で処理して、目的物(1.1g)を得た。

融点: 199 - 202°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.79(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.78-3.89(m, 8H), 4.51(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.04-7.16(m, 2H), 7.33-7.53(m, 6H)

IR(KBr) [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3440, 3215, 3096, 2856, 1652, 1620, 1540, 1471, 1120, 698

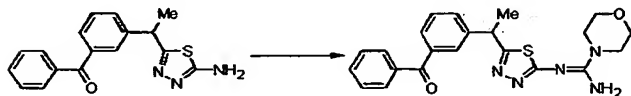
元素分析(%): 計算値: C, 51.31; H, 5.17; N, 15.63; Cl, 7.91, 実測値: C, 56.30; H, 5.21; N, 15.72; Cl, 8.11

【0130】

### 実施例 37

N'-{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

【化 107】



60%-水素化ナトリウム(0.54g)のTHF(20ml)懸濁液に、参考例22で得た化合物(2g)のTHF(15ml)溶液を0°Cで加えた。30分後、シアノモルホリン(0.99ml)を加え30分攪拌後、室温に戻し二日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、粗目的物(2.0g)を得た。IPAから再結晶を行い、目的物(1.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.78(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.47-3.55(m, 4H), 3.70-3.78(m, 4H), 4.47(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.39-7.69(m, 6H), 7.76-7.82(m, 3H)

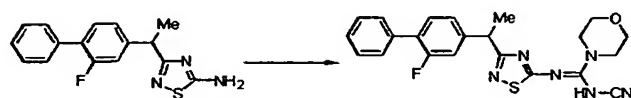
【0131】

### 実施例 38

N-シアノ-N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チア

ジアゾール5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

【化108】



参考例25で得られた化合物(2.0g)をTHF(10mL)に溶かし、室温で水素化ナトリウム(536mg, 60% in oil)を加え、続いて参考例56で得た化合物(2.48g)を加え、1時間かき混ぜた。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水中にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、無色固体の目的物(1.87g)を得た。

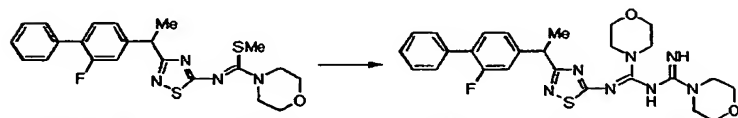
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.71(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.68-3.78(m, 8H), 6.11(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.64(br, 1H), 7.11-7.24(m, 2H), 7.32-7.53(m, 6H)

【0132】

実施例39

N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}-N-[(4-モルホリニル)メチル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

【化109】



参考例27で得られた化合物(2.35g)を塩化メチレン(25mL)に溶かし、室温で塩化スルフリル(1.29mL)を加え、30分間かき混ぜた。溶媒と過剰の塩化スルフリルをエバポレータで減圧留去し、残さを再び塩化メチレン(25mL)に溶かし、室温でモルホリノホルムアミジン(5.77g)を加え、13時間かき混ぜた。反応混合物を飽和食塩水中にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール=99/1-33/1)で精製して、無色固体の目的物(1.70g)を得た。

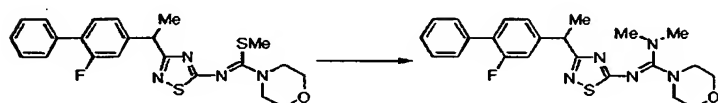
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.72(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.54-3.76(m, 16H), 4.33(q, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.69(br, 2H), 7.13-7.51(m, 8H)

【0133】

実施例 4 0

N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}-N,N-ジメチル-4-モリホリンカルボキシイミドアミド

【化 1 1 0】



参考例 2 7 で得られた化合物とジメチルアミンから、実施例 3 9 と同様な操作により目的物を得た。

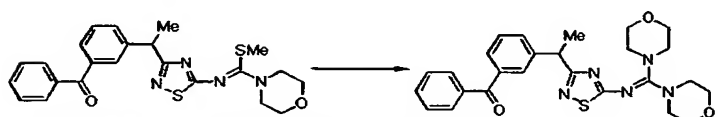
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.74(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.80(s, 6H), 3.21-3.25(m, 4H), 3.65-3.68(m, 4H), 4.31(q, 1H,  $7.1\text{Hz}$ ), 7.16-7.22(m, 2H), 7.31-7.47(m, 4H), 7.51-7.54(m, 2H)

【0134】

実施例 4 1

{3-[1-(5-{[ジ(4-モルホリニル)メチレン]アミノ}-1,2,4-チアジアゾール3-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン

【化 1 1 1】



参考例 3 1 で得られた化合物とモルホリンから、実施例 3 9 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.75(d, 3H  $7.1\text{Hz}$ ), 3.18-3.20(m, 8H), 3.60-3.63(m, 8H), 4.36(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.37-7.63(m, 6H), 7.78-7.86(m, 3H)

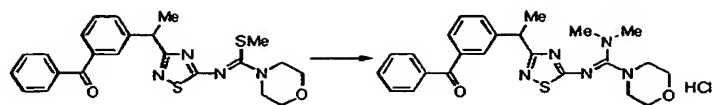
【0135】

実施例 4 2

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩



## 【化 1 1 2】



参考例 3 1 で得られた化合物 (2.71g) を塩化メチレン (12mL) に溶かし、0℃で塩化スルフリル (1.44mL) を加え、室温で30分間かき混ぜた。溶媒と過剰の塩化スルフリルをエバポレータで減圧留去し、残さを再び塩化メチレン (12mL) に溶かし、室温で40%ジメチルアミン水溶液 (7.52mL) を加え、1時間かき混ぜた。反応混合物を飽和食塩水中にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (酢酸エチル) で精製して、黄色アモルファス状の粗目的物 (2.02g) を得た。1M-塩酸/エーテル溶液で処理して、無色固体の目的物 (1.80g) を得た。

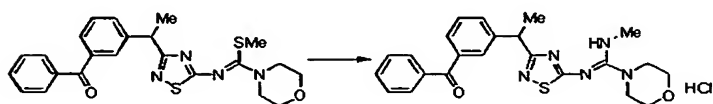
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.66(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.90(s, 6H), 3.34-3.36(m, 4H), 3.62-3.63(m, 4H), 4.46(q, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.48-7.71(m, 9H)

## 【0136】

## 実施例 4 3

N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル]-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

## 【化 1 1 3】



参考例 3 1 で得られた化合物とメチルアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.62(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.78(d, 3H,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.38-3.40(m, 4H), 3.57-3.59(m, 4H), 4.41(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.49-7.72(m, 9H), 9.01(br, 1H)

## 【0137】

## 実施例 4 4

(3-[1-[5-(2-イミダゾリジニリデンアミノ)-1,2,4-チアジアゾール3-イル]エチル]フェニル)(フェニル)メタノン 塩酸塩

## 【化 1 1 4】



参考例 30 で得られた化合物(2.00g)をエタノール(50mL)に溶かし、室温でエチレンジアミン(0.65mL)を加え、2時間かき混ぜた。反応混合物をエバポレータで濃縮し、残さを飽和食塩水中にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(酢酸エチル)で精製して、無色固体の粗目的物(1.32g)を得た。4N-塩酸/ジオキサン溶液で処理して、淡黄色アモルファス状の目的物(1.47g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.67(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.72(s, 4H), 4.49(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.47-7.74(m, 9H), 8.98(br, 2H)

【0138】

## 実施例 4 5

[3-(1-{5-[(5-ヒドロキシテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)アミノ]-1,2,4-チアジアゾール3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩

## 【化 1 1 5】



参考例 30 で得られた化合物と1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.66(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.29-3.90(m, 4H), 4.12(br, 1H), 4.53(q, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.48-7.73(m, 9H), 9.10(br, 2H)

【0139】

## 実施例 4 6

フェニル(3-{1-[5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1,2,4-チアジアゾール3-イル]エチル}フェニル)メタノン 塩酸塩

## 【化116】



参考例30で得られた化合物と1,3-ジアミノプロパンから、実施例44と同様な操作により目的物を得た。

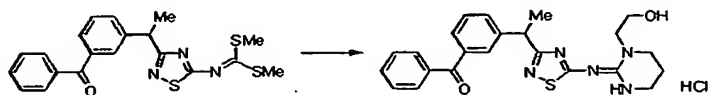
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.87(br, 2H), 3.39(br, 4H), 4.52(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.47-7.74(m, 9H), 9.17(br, 2H)

【0140】

## 実施例47

[3-(1-{5-[(1-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)アミノ]-1,2,4-チアジアゾール3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩

## 【化117】



参考例30で得られた化合物と2-ヒドロキシエチルアミノプロピルアミンから、実施例44と同様な操作により目的物を得た。

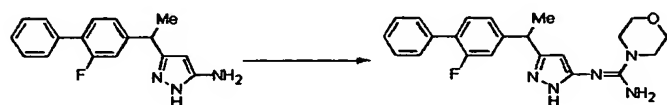
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.64(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.92(br, 2H), 3.38-3.72(m, 8H), 4.49(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.48-7.74(m, 9H), 9.68(br, 1H)

【0141】

## 実施例48

N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

## 【化118】



参考例32で得た化合物を用い、実施例4と同様な操作により目的物を得た。

融点: 175 - 176°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.69-3.81(8H, m), 4

.23(q, 1H, J=7.3Hz), 5.78(s, 1H), 5.79(br-s, 1H), 7.06-7.17(m, 2H), 7.32-7.54(m, 6H)

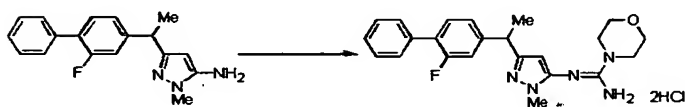
IR(KBr) [cm<sup>-1</sup>]: 3306, 3067, 2857, 1653, 1602, 1546, 1483, 1443, 1415, 1371, 1266, 1112, 1069, 990, 971, 915, 890, 832, 769, 742, 698

【0142】

#### 実施例 4 9

N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 二塩酸塩

【化 1 1 9】



参考例 3 3 で得た化合物を用い、実施例 3 6 と同様な操作により目的物を得た。

融点: 175 - 179℃

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm: 1.56(d, 3H, J=7.2Hz), 3.53-3.60(m, 4H), 3.63(s, 3H), 3.64-3.72(m, 4H), 4.14(q, 1H, J=7.2Hz), 6.13(s, 1H), 7.18-7.25(m, 2H), 7.34-7.53(m, 6H), 8.00(br-s, 2H), 9.98(br-s, 1H)

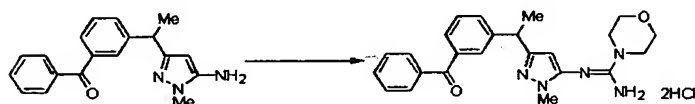
IR(KBr) [cm<sup>-1</sup>]: 3416, 3084, 2973, 1668, 1618, 1534, 1419, 1115, 699

【0143】

#### 実施例 5 0

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 二塩酸塩

【化 1 2 0】



参考例 3 5 で得た化合物を用い、実施例 4 8 と同様な操作により目的物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ ppm: 1.56(d, 3H, J=7.2Hz), 3.51-3.57(m, 4H), 3

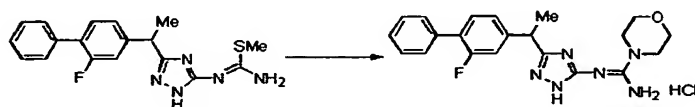
.62(s, 3H), 3.64-3.70(m, 4H), 4.18(q, 1H, J=7.2Hz), 6.07(s, 1H), 7.44-7.74(m, 9H), 7.97(br-s, 2H), 9.86(br-s, 1H)

## 【0144】

## 実施例 5 1

N'-[3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

## 【化 1 2 1】



参考例 3 9 で得た化合物を用い、実施例 5 2 と同様な操作により粗目的物を得、

1N-塩化水素/エーテル溶液で処理し、目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.66(d, 3H, J=7.2Hz), 3.50-3.70(m, 8H), 4.44(m, 1H), 7.20-7.55(m, 8H), 8.78(br, 2H), 10.92(br, 1H), 14.26(br, 1H)

## 【0145】

## 実施例 5 2

N'-[3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

## 【化 1 2 2】



参考例 4 0 で得た化合物 (1.6g) を DMF (30ml) に溶かし、モルホリン (3.8ml) を加えた後、20時間120℃で加熱した。反応液を水中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、目的物 (0.9g) を得た。

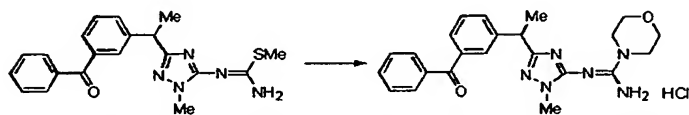
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.74(d, 3H, 7.2Hz), 3.52-3.57(m, 4H), 3.56(s, 3H), 3.72-3.77(m, 4H), 4.15(q, 1H, J=7.2Hz), 6.53(br, 2H), 7.00-7.08(m, 2H), 7.32-7.54(m, 6H)

## 【0146】

実施例 5 3

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 1 2 3】



参考例 4 6 で得た化合物を用い、実施例 6 6 と同様な操作により目的物を得た。

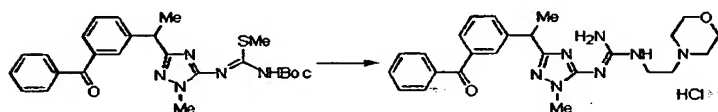
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.74(br, 3H), 3.74(br, 11H), 4.53(br, 1H), 7.34-7.86(m, 9H)

【0147】

実施例 5 4

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N-[2-(4-モルホリニル)エチル] グアニジン 塩酸塩

【化 1 2 4】



参考例 4 7 で得た化合物 (1.33g) をアセトニトリル (15ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.46ml)、アミノエチルモルホリン (0.84ml) 加えた。0℃に冷却後、硝酸銀 (0.82g) のアセトニトリル (5ml) 溶液を滴下した。5分後室温に昇温し6時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮後、残渣に酢酸エチル、水を加え、分液、抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水で洗浄、乾燥後、濃縮し、粗目的物 (1.4g) を得た。これを塩化メチレン (10ml) に溶かし、室温でTFA (3ml) を滴下した。一晩放置後、反応液を濃縮し、クロロホルム、飽和炭酸水素化ナトリウム水溶液を加え、分液、抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (クロロホルム：メタノール=20：1～10：1) で精製し、粗目的物 (1.12g) を得た。1 N-塩化水素／エーテル溶液で処理し、目的物 (1.13g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.59(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.00-4.00(m, 15H),

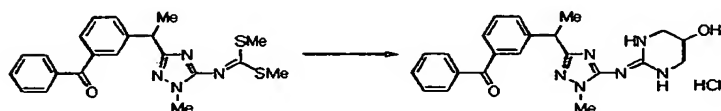
4.28(brq, 1H, J=7.2Hz), 7.46-7.75(m, 9H)

【0148】

# 実施例 5 5

[3-(1-{5-[(5-ヒドロキシテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデン)アミノ]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩

【化 1 2 5】



参考例 4 8 で得た化合物と1,3-ジアミノ-2-ヒドロキシプロパンから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

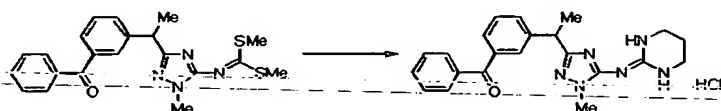
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.64(d, 3H, J=7.3Hz), 3.46-3.68(m, 4H), 3.89(s, 3H), 4.16(q, 1H, J=7.3Hz), 4.36(m, 1H), 7.34-7.50(m, 4H), 7.54-7.62(m, 2H), 7.74-7.84(m, 3H)

【0149】

# 実施例 5 6

(3-{1-[1-メチル-5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩

【化 1 2 6】



参考例 4 8 で得た化合物と1,3-ジアミノプロパンから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H, J=7.2Hz), 2.02(m, 2H), 3.44-3.60(m, 4H), 3.94(s, 3H), 4.16(q, 1H, J=7.2Hz), 7.38(t, 1H, J=7.6Hz), 7.43-7.62(m, 5H), 7.74-7.87(m, 3H), 9.19(br, 1H), 9.77(br, 1H)

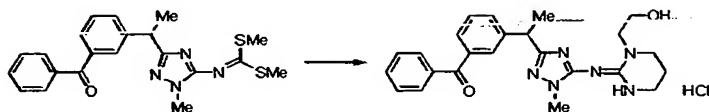
【0150】

# 実施例 5 7

[3-(1-{5-[(2E)-1-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデ

ン)アミノ]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}エチル)フェニル](フェニル)メタノン 塩酸塩

【化 1 2 7】



参考例 4 8 で得た化合物と2-(2-アミノエチルアミノ)エタノールから、実施例 4 4 と同様な操作により目的物を得た。

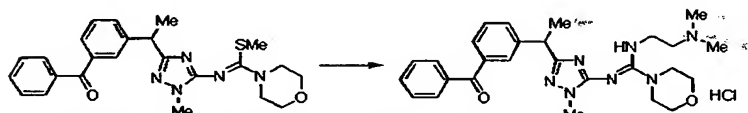
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.63(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.07(m, 2H), 3.45-3.55(m, 4H), 3.68-3.80(m, 7H), 3.83-3.90(m, 4H), 4.23(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.32-7.58(m, 6H), 7.70-7.80(m, 3H), 9.31(br, 1H)

【0151】

実施例 5 8

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-モルホリンカルボキシイミド アミド 塩酸塩

【化 1 2 8】



参考例 4 9 で得た化合物と2-ジメチルアミノエチルアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.75(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.95(brs, 6H), 3.20-3.60(m, 13H), 3.72-3.94(m, 2H), 4.27(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.43-7.65(m, 5H), 7.73-7.80(m, 4H), 9.04(br, 1H), 10.73(br, 1H), 14.18(br, 1H)

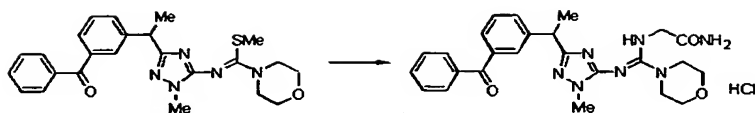
【0152】

実施例 5 9

2-{[(E)-({3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}イミノ)(4-モルホリニル)メチル]アミノ}アセトアミド 塩酸塩



## 【化129】



参考例49で得た化合物、グリシンアミド塩酸塩およびトリエチルアミンを用い、実施例42と同様な操作により目的物を得た。

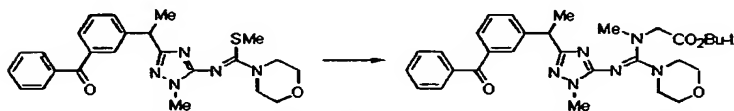
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.71(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.39-3.67(m, 11H), 3.90-4.12(m, 2H), 4.29(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.21(br, 1H), 7.40-7.80(m, 9H), 8.02(br, 1H), 8.18(br, 1H)

【0153】

## 実施例60

[[ $(E)$ -(3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)イミノ](4-モルホリニル)メチル](メチル)アミノ]酢酸tert-ブチル

## 【化130】



参考例49で得た化合物、グリシンtert-ブチル塩酸塩およびトリエチルアミンを用い、実施例39と同様な操作により目的物を得た。

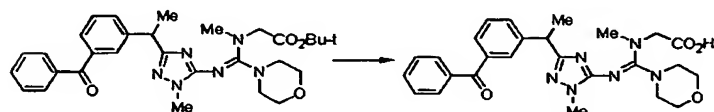
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.42(s, 9H), 1.67(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.89(s, 3H), 3.03-3.13(m, 4H), 3.53-3.60(m, 4H), 3.56(s, 3H), 3.65(s, 2H), 4.15(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.33-7.48(m, 3H), 7.51-7.62(m, 3H), 7.74-7.80(m, 2H), 7.84(m, 1H)

【0154】

## 実施例61

[[ $(E)$ -(3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)イミノ](4-モルホリニル)メチル](メチル)アミノ]酢酸

## 【化131】



実施例60で得た化合物(1.42g)を塩化メチレン(5ml)、TFA(5ml)に溶か

し、一晚攪拌した。クロロホルムで希釈後、0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。分液、抽出後、有機層を乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマト（クロロホルム：メタノール=20：1～10：1）で精製し、目的物（0.90g）を得た。

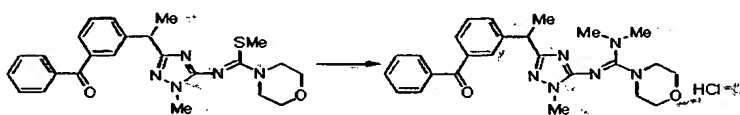
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.75(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.58(s, 3H), 3.42(br, 4H), 3.66(s, 3H), 3.70-3.77(m, 4H), 3.84(br, 2H), 4.30(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.41-7.53(m, 3H), 7.56-7.66(m, 2H), 7.73-7.82(m, 4H)

【0155】

#### 実施例 6 2

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミド アミド 塩酸塩

【化 1 3 2】



参考例 4 9 で得た化合物を用い、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

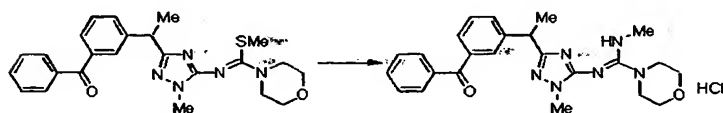
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.77(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.95(s, 3H), 3.33-3.40(m, 4H), 3.62-3.69(m, 7H), 4.53(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.44-7.68(m, 5H), 7.78-7.89(m, 4H)

【0156】

#### 実施例 6 3

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミド アミド 塩酸塩

【化 1 3 3】



参考例 4 9 で得た化合物とメチルアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.73(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.69(br, 3H), 3.54-

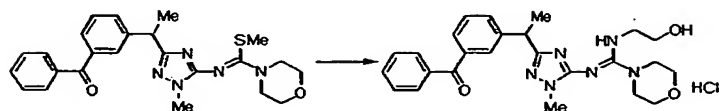
3.72(m, 11H), 4.38(q, 1H, J=7.2Hz), 7.40-7.52(m, 3H), 7.55-7.66(m, 2H), 7.70-7.82(m, 4H)

【0157】

#### 実施例 6 4

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 1 3 4】



参考例 4 9 で得た化合物とエタノールアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

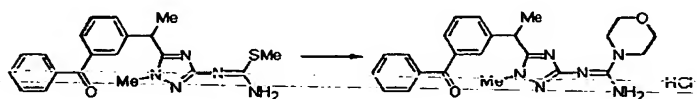
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.73(d, 3H, J=7.0Hz), 3.22-3.73(m, 15H), 4.34(q, 1H, J=7.0Hz), 7.42-7.52(m, 3H), 7.56-7.66(m, 2H), 7.70-7.83(m, 4H)

【0158】

#### 実施例 6 5

N'-{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 1 3 5】



参考例 5 2 で得た化合物とモルホリンから、実施例 5 1 と同様な操作により目的物を得た。

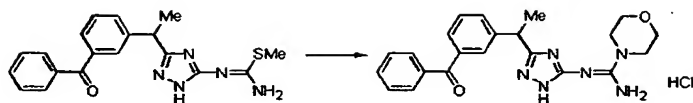
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.66(d, 3H, J=7.0Hz), 3.55(s, 3H), 3.74-3.90(m, 8H), 4.21(q, 1H, J=7.0Hz), 7.30-7.78(m, 9H), 9.28(br, 2H)

【0159】

#### 実施例 6 6

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

## 【化 136】



参考例 51 で得た化合物 (1.2g) を 2-プロパノール (20ml) に溶かし、モルホリン (0.2ml) とモルホリン塩酸塩 (4.1g) を加え、8時間還流した。反応液に水、酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=2:1~クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し、粗目的物 (1.3g) を得た。1N-塩化水素/エーテル溶液で処理し、目的物 (1.3g) を得た。

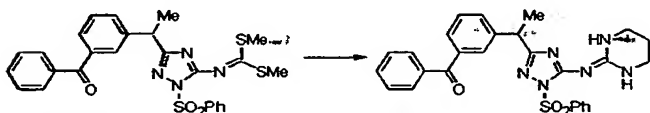
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.66(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.52-3.70(m, 8H), 4.49(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.49-7.75(m, 9H), 8.74(br, 2H)

【0160】

## 実施例 67

フェニル(3-{1-[1-(フェニルスルフォニル)-5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}フェニル)メタノン

## 【化 137】



参考例 54 で得た化合物と 1,3-ジアミノプロパンから、実施例 13 と同様な操作により目的物を得た。

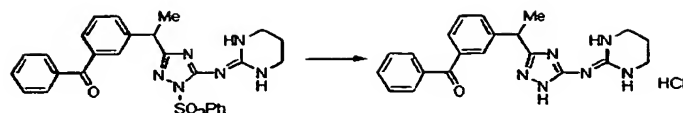
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.61(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.89(m, 2H), 3.31-3.38(m, 4H), 4.13(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.31-7.62(m, 9H), 7.75-7.80(m, 2H), 7.84(m, 1H), 8.07-8.12(m, 2H)

【0161】

## 実施例 68

フェニル(3-{1-[5-(テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジニリデンアミノ)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}フェニル)メタノン 塩酸塩

## 【化138】



実施例67で得た化合物(0.95g)をTHF(10ml)、メタノール(5ml)に溶かし、室温で4N-水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)を滴下した。30分後、水、クロロホルムを加え、分液、抽出した。有機層を乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルクロマト(クロロホルム：メタノール=15：1～5：1)で精製し、粗目的物(0.48g)を得た。1N-塩化水素／エーテル溶液で処理し、目的物(0.42g)を得た。

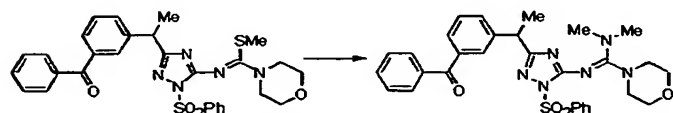
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.86(m, 2H), 3.34-3.44(m, 4H), 4.46(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.48-7.74(m, 9H), 8.60(br, 2H), 11.16(br, 1H)

【0162】

## 実施例69

N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

## 【化139】



参考例55で得た化合物とジメチルアミンから、実施例7と同様な操作により目的物を得た。

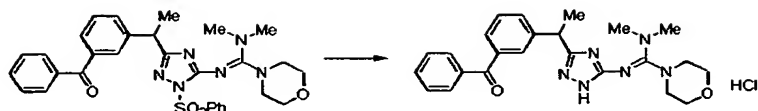
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.63(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.75(s, 6H), 3.10-3.16(m, 4H), 3.58-3.64(m, 4H), 4.16(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.31-7.64(m, 9H), 7.75-7.83(m, 3H), 8.01-8.07(m, 2H)

【0163】

## 実施例70

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 140】



実施例 69 で得た化合物を用い、実施例 68 と同様な操作により目的物を得た。

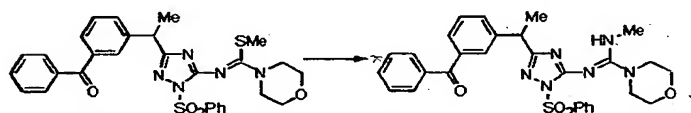
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.80(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.07(br, 6H), 3.40-3.80(m, 8H), 4.69(brq, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.37-7.62(m, 5H), 7.72-7.80(m, 3H), 7.96(m, 1H)

【0164】

実施例 71

N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルフォニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド

【化 141】



参考例 55 で得た化合物を用い、実施例 7 と同様な操作により目的物を得た。

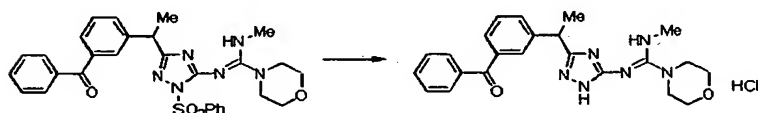
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.86(d, 3H,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.40-3.47(m, 4H), 3.70-3.75(m, 4H), 4.21(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.33-7.64(m, 9H), 7.75-7.81(m, 2H), 7.88(m, 1H), 8.02-8.07(m, 2H)

【0165】

実施例 72

N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 142】



実施例 71 で得た化合物を用い、実施例 68 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.83(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.03(br, 3H), 3.60-3.

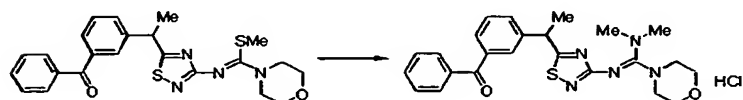
84(m, 8H), 4.60(m, 1H), 7.38-7.90(m, 9H), 9.40(br, 1H)

【0166】

### 実施例 7 3

N'-[5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール3-イル]-N,N-ジメチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 塩酸塩

【化 1 4 3】



参考例 6 2 で得られた化合物とジメチルアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

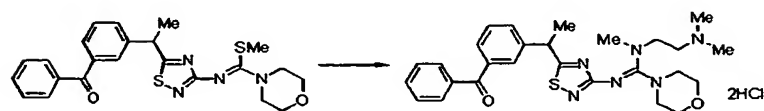
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 12.41(br, 1H), 7.48-7.81(m, 9H), 4.52-4.59(m, 1H), 3.83(brs, 4H), 3.65-3.76(m, 4H), 3.11(s, 6H), 1.84(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)

【0167】

### 実施例 7 4

N'-[5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール3-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチル-4-モルホリンカルボキシイミドアミド 二塩酸塩

【化 1 4 4】



参考例 6 2 で得られた化合物とN,N,N'-トリメチルエチレンジアミンから、実施例 4 2 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 12.09(br, 1H), 7.48-7.82(m, 9H), 4.53-4.63(m, 1H), 4.22(br, 2H), 3.65-3.85(m, 10H), 3.39(br, 3H), 2.92(brs, 6H), 1.85(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)

【0168】

### 参考例 1

3-アミノ-4-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-2-ペンテンニトリル

## 【化 1 4 5】



参考例 3 4 で得た化合物(20g)をエタノールに溶かし、アンモニアを加え、オートクレーブ中、170℃で10時間加熱した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルクロマトグラフィで精製して、目的物(15.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.44(d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.57(d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), (total 3H, 5:1), 3.54(q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.34(q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), (total 1H, 5:1), 3.99-4.11(m, 5H), 4.53(br, 2H), 7.13-7.52(m, 9H)

【0169】

## 参考例 2

3- {1- [3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル] エチル} -5-イソチアゾールアミン

## 【化 1 4 6】



参考例 1 で得た化合物(18.3g)にピリジン(100mL)中、硫化水素を40時間作用させピリジンを減圧除去し、粗チオアミド中間体 (23.6g)を得た。このチオアミドをアセトニトリル(240ml)/水(100mL)に溶かし、過酸化水素 (9.5mL)を氷冷下滴下し1時間攪拌した。アセトニトリルを減圧除去し水性残さに飽和食塩水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を乾燥し溶媒を減圧除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル4 : 1 ~ 1 : 1) で精製して目的物(7.5g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.61(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.05(s, 4H), 4.09(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.30(br. s, 2H), 5.97(s, 1H), 7.13-7.18(m, 1H), 7.21-7.36(m, 5H), 7.44-7.53(m, 3H).

【0170】

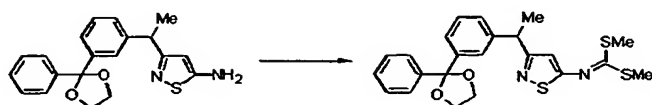
## 参考例 3

ジメチル 3- {1- [3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル] エチル} -5-



## イソチアゾリルジチオイミドカーボネート

## 【化147】



参考例2で得た化合物を用い、参考例8と同様な操作により目的物を得た。

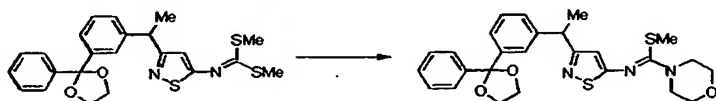
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.67(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.56(br.s, 6H), 4.05(s, 4H), 4.23(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.61(s, 1H), 7.14-7.19(m, 1H), 7.21-7.35(m, 5H), 7.47-7.52(m, 3H).

【0171】

## 参考例4

メチル N-(3-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-5-イソチアゾリル)-4-モルホリンカルボイミドチオエート

## 【化148】



参考例3で得た化合物を用い、参考例9と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.23(s, 3H), 3.72(br.s, 8H), 4.04(s, 4H), 4.18(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.45(s, 1H), 7.15-7.35(m, 6H), 7.47-7.51(m, 3H).

【0172】

## 参考例5

N,N-ジメチル-N'-(3-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-5-イソチアゾリル)カルボアミミジック クロリド

## 【化149】



参考例2で得た化合物(3.00g)の塩化メチレン溶液(50mL)にホスゲンイミニウムクロライド(1.5g)を加え、1時間攪拌した。クロロホルム(100mL)を加え飽和重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を溜去して目的物(4.00g)を得た

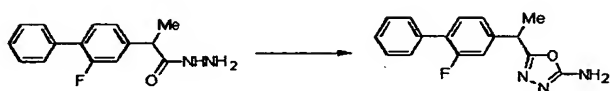
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.65(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.17(s, 6H), 4.04(s, 4H), 4.19(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.49(s, 1H), 7.14-7.35(m, 6H), 7.48-7.52(m, 3H).

【0173】

参考例 6

5-[1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン

【化 1 5 0】



公知化合物である2-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパノヒドラジン(Zagazig J. Pharm. Sci. (1996), 5(1), 29-35) (7.26g) のジオキサン(100ml)溶液に、重曹(2.60g)の水(35ml)溶液を加え、続いて、95%-プロモシアン(3.45g)を加え、室温で7時間攪拌後、氷冷した。析出した結晶を濾過して乾燥し、目的物(5.18g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.59(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.34(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.92(br-s, 2H), 7.17-7.25(m, 2H), 7.37-7.55(m, 6H).

【0174】

参考例 7

5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン

【化 1 5 1】



参考例 2 1 で得た化合物(82.88g)をジオキサン(500ml)に溶かし、重曹(9.73g)の水(150ml)溶液を加え、続いて、95%-プロモシアン(12.92g)を加え、室温で3時間攪拌後、水(50ml)を加え、さらに1.5時間攪拌後、氷冷した。析出した結晶を濾過して乾燥し、目的物(23.10g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 11.67(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.03-4.08(m, 4H), 4.

1.16(q, 1H, J=7.2Hz), 4.92(br-s, 2H), 7.17-7.52(m, 9H)

【0175】

#### 参考例 8

ジメチル 5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルジチオイミドカーボネート

【化 1 5 2】



窒素雰囲気下、参考例 7 で得た化合物(19.64g)をDMF(58ml)に溶かし、0℃で20M-水酸化ナトリウム水溶液(3.5ml)を10分かけて滴下し、30分攪拌後、二硫化炭素(8.86g)を滴下し、さらに30分攪拌後、20M-水酸化ナトリウム水溶液(3.5ml)を10分かけて滴下し、室温に戻して30分攪拌後、0℃でヨードメタン(19.83g)を加え、4時間攪拌後、反応液を水(500ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル=5/1~5/2)にて精製し、目的物(20.18g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.73(d, 3H, J=7.3Hz), 2.60(s, 6H), 4.05(s, 4H), 4.30(q, 1H, J=7.3Hz), 7.22-7.39(m, 6H), 7.48-7.53(m, 3H)

【0176】

#### 参考例 9

メチル N-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-モルホリンカルボキシイミドチオエート

【化 1 5 3】



窒素雰囲気下、参考例 8 で得た化合物(14.26g)をTHF(280ml)に溶かし、モルホリン(3.37g)を加え、室温で3時間攪拌後、減圧濃縮し、シリカゲルカラム(クロロホルム)にて精製し、目的物(15.51g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70(d, 3H, J=7.3Hz), 2.03(s, 3H), 3.68-3.72(m, 4H), 3.77-3.81(m, 4H), 4.04(s, 4H), 4.24(q, 1H, J=7.3Hz), 7.24-7.3

8(m, 6H), 7.46-7.50(m, 3H)

【0177】

参考例 1 0

メチル N-(5-{1-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]エチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-チオモルホリンカルボキシイミドチオエート  
【化 1 5 4】



窒素雰囲気下、参考例 8 で得た化合物(11.25g)をTHF(250ml)に溶かし、チオモルホリン(2.76g)を加え、室温で12時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=1/0~100/1~50/1)にて精製し、目的物(12.37g, 黄色液体)を得た。

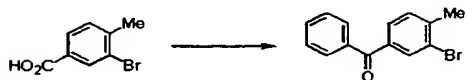
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.02(s, 3H), 2.66-2.70(m, 4H), 4.04-4.09(m, 4H), 4.24(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.22-7.39(m, 6H), 7.47-7.50(m, 3H)

【0178】

参考例 1 1

(3-ブromo-4-メチルフェニル)(フェニル)メタノン

【化 1 5 5】



3-ブromo-4-メチル安息香酸(10g)に塩化チオニル (50ml)、DMF (0.1ml)を順次、滴下したのち、塩化カルシウム管を付け、4時間加熱還流した。室温に冷却後、減圧濃縮し塩化3-ブromo-4-メチルベンゾイルを得た。窒素雰囲気下、室温で得られた残渣のベンゼン (100ml)溶液に塩化アルミニウム (7.4g)を加えた後、6時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を10%塩酸水溶液 (300ml)にあげ、トルエン (200ml)にて2回抽出した。得られた有機層を10%水酸化ナトリウム水溶液 (200ml)、飽和食塩水 (200ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:10）にて精製を行い、目的物(8.8g)を得た。

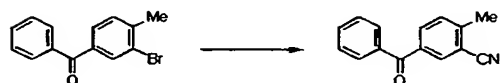
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.49 (s, 3H), 7.35 (d, 1H,  $J=10.5$  Hz), 7.50 (dd, 1H,  $J=11.0$  Hz), 7.51 (d, 1H,  $J=10.5$  Hz), 7.58-7.66 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.98 (s, 1H,  $J=2.0$  Hz).

【0179】

#### 参考例 1 2

##### 5-ベンゾイル-2-メチルベンゾニトリル

【化 1 5 6】



参考例 1 1 で得た化合物(5.0g)をN-メチル-2-ピロリジノン(10ml)に溶かし、室温でシアン化銅 (I) (2.0g)を加え、180℃下に4時間加温した。室温に冷却後、反応液を10%エチレンジアミン水溶液 (200ml)にあげ、酢酸エチル (100ml)にて3回抽出を行った。得られた有機層を水 (200ml)、飽和食塩水 (200ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:6）にて精製を行い、目的物(3.4g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.66 (s, 3H), 7.47 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.52 (dd, 2H,  $J=7.5$  Hz), 7.64 (dd, 1H,  $J=7.5$  Hz), 7.77 (d, 2H,  $J=7.0$  Hz), 7.95 (d, 1H,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.03 (s, 1H,  $J=2.0$  Hz).

【0180】

#### 参考例 1 3

##### 5-ブロモ-2-メチル安息香酸

【化 1 5 7】



参考例 1 2 で得た化合物(1.4g)をエタノール (20ml)溶かし、室温で4N-NaOH水溶液 (5ml)を加え、3時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液を水 (100ml)にあげ、酢酸エチル (100ml)にて抽出を行った。得られた有機層を飽和食塩水 (10

0ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して 5-ベンゾイル-2-メチルベンズアミドを得た。得られた残渣の75%硫酸水溶液 (50ml)に氷冷下、亜硝酸ナトリウム (1.7g)水溶液 (10ml)をゆっくりと滴下した。30分後反応液を室温に戻し、6時間攪拌した。反応液を氷水(200ml)にあけ、クロロホルム (100ml)にて抽出した。得られた有機層に、5%重曹水 (50ml)を加え、水層を抽出した。水層にクロロホルム (100ml)を加えた後、10%塩酸水溶液にて酸性にし、有機層を2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して 目的物(1.3g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.75 (s, 3H), 7.43 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.51 (dd, 2H,  $J=7.5$  Hz), 7.62 (dd, 1H,  $J=7.0$  Hz), 7.80 (d, 2H,  $J=7.0$  Hz), 7.94 (d, 1H,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.49 (s, 1H,  $J=2.0$  Hz).

【0181】

参考例 1 4

(5-ベンゾイル-2-メチルフェニル)酢酸

【化 1 5 8】



窒素雰囲気下、室温で参考例 1 3 で得た化合物(3.0g)の塩化メチレン溶液 (30ml)にオキサリルクロリド (3.3ml)を加え、12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、トルエン共沸を2回行った。2-(2-エトキシ)エトキシエタノール (40ml)、ジエチルエーテル (80ml)、ジアザルド(13g)の混合溶液に室温で水酸化カリウム (4.2g)水溶液 (14ml)をゆっくりと加え、発生させたジアゾメタンガスを窒素気流下、得られた残渣のテトラヒドロフラン (25ml)、ジエチルエーテル (25ml)混合溶液に吹き込み、攪拌した。1時間攪拌後、1時間窒素気流下に放置した後、減圧濃縮した。続いて、室温でチオ硫酸ナトリウム (5.3g)水溶液 (50ml)に酸化銀 (2.9g)を加えた後、65℃下に加温し、そこに得られた残渣の1,4-ジオキサン (25ml)溶液を滴下した。2時間後、沈殿物を水 (50ml)とクロロホルム (50ml)にて濾取し、ろ液を水 (100ml)にあけクロロホルム (100ml)にて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (100ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃

縮した。得られた残渣にクロロホルム (100ml)、5%水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)を加え水層を抽出した。得られた水層にクロロホルム (100ml)を加えた後、10%塩酸水溶液にて水層を酸性にし、有機層を2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (100ml)にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して 目的物 (2.9g)を得た。

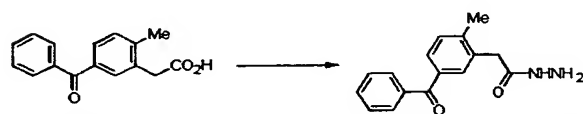
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.41 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.38 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.49 (dd, 2H,  $J=8.0$  Hz), 7.58 (dd, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.64 (d, 1H,  $J=1.5, 8.0$  Hz), 7.70 (s, 1H,  $J=1.5$  Hz), 7.78 (d, 2H,  $J=1.5, 8.0$  Hz).

【0182】

#### 参考例 1 5

2-(5-ベンゾイル-2-メチルフェニル) アセトヒドラジド

【化 1 5 9】



参考例 1 4 で得た化合物 (1.0g) を塩化メチレン (20ml) に溶かし、室温でオキサリクロリド (2ml) を加え、6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン共沸を2回行い、塩化(5-ベンゾイル-2-メチルフェニル)アセチルを得た。窒素雰囲気下、氷冷下で塩化(5-ベンゾイル-2-メチルフェニル)アセチルのテトラヒドロロン溶液 (20ml) をヒドラジーン水和物 (3.8ml) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、ゆっくりと滴下した。30分後、反応液を水 (50ml) にあけ酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製し、目的物 (0.60g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.40 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.88 (brs, 2H), 6.63 (brs, 1H), 7.32 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.49 (dd, 2H,  $J=8.0$  Hz), 7.60 (dd, 1H,  $J=1.5, 8.0$  Hz), 7.64 (d, 1H,  $J=1.5, 8.0$  Hz), 7.68 (s, 1H,  $J=1.5$  Hz), 7.78 (d, 2H,  $J=1.5, 8.0$  Hz).

【0183】

#### 参考例 1 6

{3-[(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-4-メチルフェニル}(フェニル)メタノン

【化 1 6 0】



参考例 1 5 で得た化合物(0.60g)をジオキサン (20ml)に溶かし、室温で炭酸水素ナトリウム (0.21g)水溶液 (4ml)、プロモシアン (0.26g)を順次加え、3時間攪拌した。反応液を飽和重曹水 (100ml)にあけ、酢酸エチル (100ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水 (100ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、目的物(0.61g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.46 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.95 (brs, 2H), 7.30 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.48 (dd, 2H,  $J=8.0$  Hz), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.74 (s, 1H,  $J=1.5$  Hz), 7.78 (d, 2H,  $J=1.5$ , 8.0 Hz)。

【0184】

参考例 1 7

5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-アミン

【化 1 6 1】



フルルビプロフェン(10.0g)をジオキサン(100ml)に溶かし、チオセミカルバジド(3.73g)を加え、90℃で30分加熱攪拌した。オキシ塩化リン(3.75ml)を添加後、6時間反応液を還流し、室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣にクロロホルム、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、攪拌後、分液、抽出した。有機層を乾燥後、減圧濃縮し、得られた粗結晶を再結晶(エタノール)し、目的物(8.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.78(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.44(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.16(br-s, 2H), 7.08-7.19(m, 2H), 7.33-7.56(m, 6H)

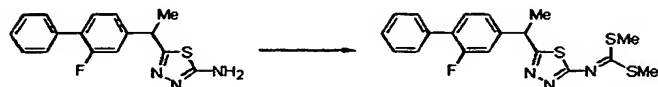


【0185】

## 参考例 18

ジメチル 5-[1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イルジチオイミドカーボネート

【化162】



参考例 17 で得た化合物を用い、参考例 26 と同様の操作により目的物を得た。

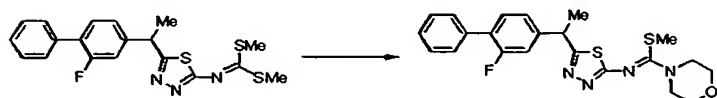
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.84(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.59(s, 6H), 4.56(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.11-7.22(m, 2H), 7.32-7.56(m, 6H)

【0186】

## 参考例 19

メチル N-[5-[1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,3,4-チアジアゾール2-イル]-4-モルホリンカルボイミドチオエート

【化163】



参考例 18 で得た化合物を用い、参考例 27 と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.81(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.24(s, 3H), 3.70-3.85(m, 8H), 4.52(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.10-7.22(m, 2H), 7.32-7.56(m, 6H)

【0187】

## 参考例 20

2-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]プロパン酸メチル

【化164】



文献記載の方法(特開昭63-152368)と同様にして、ケトプロフェンより目的物

を得た。

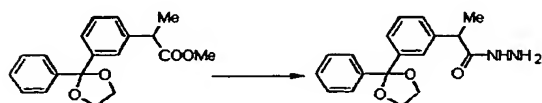
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.48(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.63(s, 3H), 3.71(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.05–4.07(m, 4H), 7.23–7.52(m, 9H)

【0188】

#### 参考例 2 1

2-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]プロパノヒドラジン

【化 1 6 5】



参考例 2 0 で得た化合物 (10.0g) にエタノール (10ml)、ヒドラジン・一水和物 (6ml) を加え、2 時間還流した。室温まで冷却後、水中に反応液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後、減圧濃縮し、目的物 (9.8g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.52(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.52(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.80(br-s, 2H), 4.01–4.11(m, 4H), 6.55(br-s, 1H), 7.19–7.54(m, 9H)

【0189】

#### 参考例 2 2

{3-[1-(5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)エチル]フェニル} (フェニル) メタノン

【化 1 6 6】



参考例 2 1 で得た化合物 (12.4g) のクロロホルム (100ml) 溶液に、室温でイソチオシアン酸ベンゾイル (4.8ml) を滴下し、30 分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を濃硫酸 (50ml) に溶かし、室温で 30 分攪拌後、70℃ で 4 時間攪拌した。反応液を氷中に注ぎ、5N-水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物 (4.2g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.78(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.48(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.05(br-s, 2H), 7.41–7.82(m, 9H)

【0190】

## 参考例 2 3

2-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパンアミド

【化 1 6 7】



フルルビプロフェン(30.0g)、トルエン(300ml)、塩化チオニル(9.4ml)、およびDMF(2滴)の混合物を2時間還流した。室温に冷却後、溶媒を濃縮し、さらにトルエン(100ml)を加え共沸した。減圧濃縮し、残渣にトルエン(300ml)を加え、反応液を20℃以下に保ちながらアンモニアガスを吹き込んだ。3時間後、水、酢酸エチルを加えた後、分液抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、目的物(28.6g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.56(d, 3H, J=7.2Hz), 3.64(q, 1H, J=7.2Hz), 5.42(br-s, 1H), 5.58(br-s, 1H), 7.11-7.19(m, 2H), 7.34-7.56(m, 6H)

【0191】

## 参考例 2 4

N'-クロロ-2-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパンイミドアミド

【化 1 6 8】



参考例 2 3 で得た化合物(20.0g)にジメチル硫酸(8.1ml)を加え、100℃で6時間攪拌した。室温まで冷却後、2日間攪拌した。得られた油状物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水で中和し、有機層を分液、抽出し、水洗、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノール(200ml)に溶かし、塩化アンモニウム(4.4g)を加え、3.5時間還流した。反応液を減圧濃縮後、水100ml、酢酸エチル100mlを加え、抽出した。水層にジエチルエーテル(100ml)を加え2層系とした後、0℃に冷却し、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を反応が終了するまで滴下した。有機層を抽出し、水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物(7.0g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.59(d, 3H, J=7.2Hz), 3.87(q, 1H, J=7.2Hz)

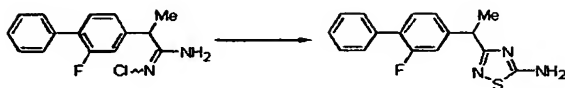
, 5.10(br-s, 2H), 7.09-7.20(m, 2H), 7.35-7.59(m, 6H)

【0192】

参考例 2 5

3-[1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-アミン

【化 1 6 9】



参考例 2 4 で得た化合物 (7.0g) のメタノール (140ml) 溶液に、0℃で、チオシアン酸カリウム (3.7g) を加え、30分攪拌した後、室温に戻し、3日間攪拌した。減圧濃縮後、水、酢酸エチルを加え分液、抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、目的物 (6.9g) を得た。

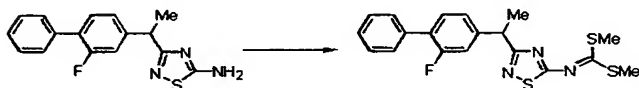
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.26(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.50(br-s, 2H), 7.09-7.18(m, 2H), 7.31-7.55(m, 6H)

【0193】

参考例 2 6

ジメチル 3-[1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イルジチオイミドカーボネート

【化 1 7 0】



参考例 2 5 で得た化合物 (2.70g) を DMF (9mL) に溶かし、0℃で 20M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.54mL) を滴下し、0℃で 30分間かき混ぜた後、二硫化炭素 (1.08mL) を滴下し、さらに 0℃で 30分間かき混ぜた。20M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.54mL) を再び加え、0℃で 30分間かき混ぜた後、ヨウ化メチル (1.12mL) を滴下し、室温でさらに 2時間かき混ぜた。反応混合物を飽和食塩水中にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=9/1-4/1) で精製して、淡黄色油状の目的物 (2.61g) を得た。

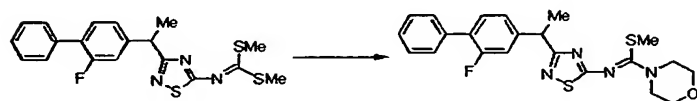
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.78(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.64(s, 6H), 4.47(q, 1H,  $J=7.20\text{Hz}$ ), 6.91-7.23(m, 2H), 7.31-7.45(m, 4H), 7.49-7.54(m, 2H)

【0194】

# 参考例 27

メチル N- {3- [1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}-4-モルホリンカルボイミドチオエート

【化 171】



参考例 26 で得た化合物 (2.61g) をエタノール (6.5mL) に溶かし、室温でモルホリン (1.13mL) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水中にあげ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、黄色油状の目的物 (2.35g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.77(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.25(s, 3H), 3.72-3.75(m, 4H), 3.87-3.90(m, 4H), 4.40(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.23(m, 2H), 7.31-7.45(m, 4H), 7.51-7.53(m, 2H)

【0195】

# 参考例 28

2-(3-ベンゾイルフェニル)プロパンアミド

【化 172】



ケトプロフェン(50.0g)に、トルエン(500ml)、塩化チオニル (15ml)、DMF(1滴)を加え、90℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣から25.5gをとり、トルエン(250ml)に溶かした。室温でアンモニアガスを吹き込み、反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、目的物 (22.5g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.56(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.69(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ )

, 5.52(br-s, 2H), 7.44-7.84(m, 9H)

【0196】

参考例 2 9

{3-[1-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール3-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メ  
タノン

【化 1 7 3】



参考例 2 8 で得た化合物を用い、参考例 2 4 および参考例 2 5 と同様の操作に  
より目的物を得た。

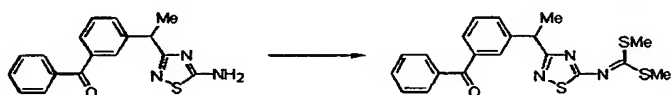
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.26(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ )  
, 6.09(br-s, 2H), 7.35-7.64(m, 6H), 7.74-7.84(m, 3H)

【0197】

参考例 3 0

ジメチル 3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル  
ジチオイミドカーボネート

【化 1 7 4】



参考例 2 9 で得た化合物を用い、参考例 2 6 と同様の操作により目的物を得た

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.77(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.62(s, 6H), 4.50(q,  
1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.36-7.86(m, 9H)

【0198】

参考例 3 1

メチル N-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール5-イル}  
-4-モルホリンカルボイミドチオエート

## 【化 175】



参考例 30 で得た化合物 (2.14g) をエタノール (50mL) に溶かし、室温でモルホリン (0.68mL) を加え、4時間かき混ぜた。反応混合物をエバポレータで濃縮し、残さを飽和食塩水中にわけ、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、エバポレータで濃縮した。残さをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、無色油状の目的物 (1.79g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.75(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.22(s, 3H), 3.70-3.73(m, 4H), 3.85-3.88(m, 4H), 4.44(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.37-7.68(m, 6H), 7.76-7.80(m, 3H)

【0199】

## 参考例 32

3-[1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-5-アミン

## 【化 176】



公知化合物であるシアノ体: 4-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-オキソペンタンニトリル (2.00g) (特開昭63-152368) をエタノール (30ml)、酢酸 (20ml) に溶解し、ヒドラジン・一水和物 (0.73ml) を加え、室温で10時間攪拌後、50℃で5時間攪拌した。反応液をトルエンと共に濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、目的物 (1.95g) を得た。

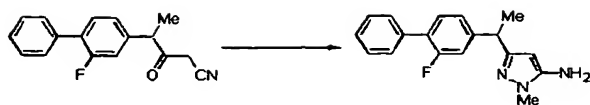
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.41(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.07(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.15(s, 1H), 6.87-7.55(m, 8H)

【0200】

## 参考例 33

3-[1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン

## 【化 177】



公知化合物であるシアノ体：4-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル)-3-オキソペンタンニトリル(3.0g) (特開昭63-152368) のエタノール(30ml)溶液に、メチルヒドラジン(1.2ml)を加え、60℃で3時間加熱した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチルのみ)で精製し、目的物(2.6g)を得た。

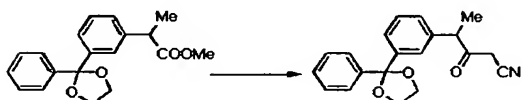
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.58(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.42(br-s, 2H), 3.62(s, 3H), 4.05(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.36(s, 1H), 7.02-7.14(m, 2H), 7.28-7.53(m, 6H)

## 【0201】

## 参考例 34

3-オキソ-4-[3-(2-フェニル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]ペンタンニトリル

## 【化 178】



60%-水素化ナトリウム(8.44g)のTHF(200ml)懸濁液を加熱還流した中に、参考例20で得た化合物(30.0g)とアセトニトリル(8.67g)のTHF(100ml)溶液を4時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに2時間加熱還流した後、室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製して目的物(28.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.42(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.33(s, 2H), 3.88(q, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.03-4.08(m, 4H), 7.25-7.51(m, 9H)

## 【0202】

## 参考例 35

{3-[1-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン



## 【化179】



参考例34で得た化合物(4.0g)のエタノール(40ml)溶液に、メチルヒドラジン(1.3ml)を加え、60℃で3時間加熱した。室温に冷却後、反応液を減圧濃縮し、残渣をTHF(20ml)に溶かした。1N-塩酸(20ml)を加え、60℃で2.5時間加熱した。1N-水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル(酢酸エチルのみ)で精製し、目的物(2.3g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.60(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.42(br-s, 2H), 3.62(s, 3H), 4.11(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.33(s, 1H), 7.34-7.82(m, 9H)

## 【0203】

## 参考例36

3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン

## 【化180】



ナトリウム(6.8g)をエタノール(200ml)に加え、ナトリウムエトキシド溶液を調製した。0℃で、アミノグアニジン塩酸塩(32g)を加え、続いて、フルルビプロフェンエチルエステル(20g)をエタノール(200ml)に溶かした溶液を先の反応液に滴下した。滴下後、反応液を13時間還流した。室温まで冷却後、エタノールを濃縮した。残渣に水を加え、1N-塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、目的物(4.0g)を得た。

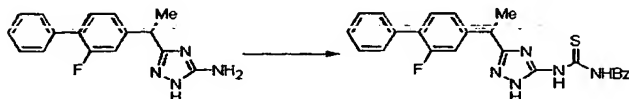
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.15(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.07-7.17(m, 2H), 7.32-7.56(m, 6H)

## 【0204】

## 参考例37

N-ベンゾイル-N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}チオウレア

【化 1 8 1】



参考例 36 で得た化合物(1.0g)を1,2-ジクロロエタン(15ml)に溶かし、ベンゾイルイソチオシアナート(0.53ml)を加え、反応液を還流した。5時間後、反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/2)で精製し、目的物(0.8g)得た。

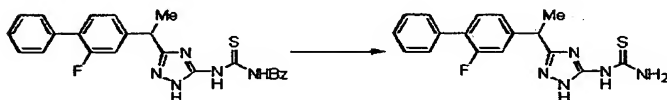
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.72(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.26(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.08-7.19(m, 2H), 7.30-7.68(m, 9H), 7.85-7.92(m, 2H)

【0205】

参考例 3 8

N-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}チオウレア

【化 1 8 2】



参考例 37 で得た化合物(0.7g)をTHF(5ml)とメタノール(5ml)に溶かし、炭酸カリウム(0.33g)を加えた。70℃で2時間攪拌後、室温に戻し、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/1~3/1)で精製し、目的物(0.3g)を得た。

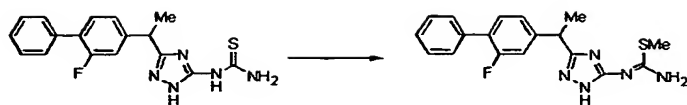
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.61(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.34(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.16-7.28(m, 2H), 7.35-7.54(m, 6H), 8.69(br-s, 1H), 9.06(br-s, 1H)

【0206】

参考例 3 9

メチル N'-[5-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]イミドチオカルバメート

## 【化183】



参考例38で得た化合物(4.2g)をアセトン(100ml)に溶かし、室温で炭酸カリウム(1.86g)、よう化メチル(0.84ml)を加えた。1.5時間後、反応液に水を加え、アセトンを濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト(酢酸エチル/ヘキサン=1:2)で精製し、目的物(4.0g)を得た。

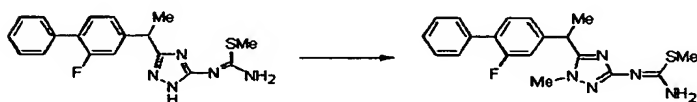
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.48(s, 3H), 4.23(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.11-7.20(m, 2H), 7.30-7.55(m, 6H)

【0207】

## 参考例40

メチル N'-{3-[1-(2-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル} イミドチオカーバメート

## 【化184】



60%水素化ナトリウム(0.25g)のTHF(30ml)懸濁液に、0℃で参考例39で得た化合物(2.0g)のTHF(15ml)溶液を滴下した。30分後、よう化メチル(0.39ml)を加え、1時間後室温に昇温し、そのまま一晩放置した。反応液に、水、酢酸エチルを加え分液、抽出し、有機層を水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1:1~3:1)で精製し、目的物(1.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.75(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56(s, 3H), 3.60(s, 3H), 4.18(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.99-7.08(m, 2H), 7.33-7.54(m, 6H)

【0208】

## 参考例41

2-(3-ベンゾイルフェニル)プロパンニトリル

## 【化 1 8 5】



参考例 3.8 で得た化合物 (86g) をトルエン (1000ml) に溶かし、オキシ塩化リン (35ml) を加え反応液を還流した。1 時間後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、しばらく攪拌した。トルエン層を抽出後、水洗、乾燥し、溶媒を濃縮して、目的物 (80g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.69(d, 3H, J=7.2Hz), 3.99(q, 1H, J=7.2Hz), 7.47-7.67(m, 5H), 7.72-7.83(m, 4H)

## 【0209】

## 参考例 4 2

メチル 2-(3-ベンゾイルフェニル)プロパンイミドエート 塩酸塩

## 【化 1 8 6】



参考例 4.1 で得た化合物 (80g) をトルエン (600ml) に溶かし、メタノール (13.8ml) を加えた。0℃に冷却後、塩化水素ガスを反応液に吹き込んだ。2 日間、0℃で静置し、反応液を濃縮し、得られる結晶を減圧乾燥し、目的物 (100g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.70(d, 3H, J=7.3Hz), 4.30(s, 3H), 4.65(q, 1H, J=7.3Hz), 7.45-7.54(m, 3H), 7.57-7.73(m, 2H), 7.77-7.90(m, 4H)

## 【0210】

## 参考例 4 3

メチル (1Z)-2-(3-ベンゾイルフェニル)-N-シアノプロパンイミドエート

## 【化 1 8 7】



参考例 4.2 で得た化合物 (30g) をメタノール (300ml) に溶かし、シアナミド (13g) を加え、50℃で2時間攪拌した。メタノールを濃縮し、残渣にクロロホル

ム、水を加え、分液、抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、目的物 (36g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.60(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.88(s, 3H), 4.49(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.43-7.52(m, 3H), 7.56-7.73(m, 2H), 7.71(m, 1H), 7.76-7.82(m, 3H)

【0211】

#### 参考例 4 4

{3-[1-(5-アミノ-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン

【化 1 8 8】



参考例 4 3 で得た化合物 (31.5g) をエタノール (300ml) に溶かし、メチルヒドラジン (4.8ml) を加え、 $0^\circ\text{C}$  で10分、室温で30分攪拌した。反応液に水を加えエタノールを濃縮後、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残渣をカラムクロマト (酢酸エチルのみ〜クロロホルム:メタノール=5:1) で精製し、目的物 (18.8g) を得た。

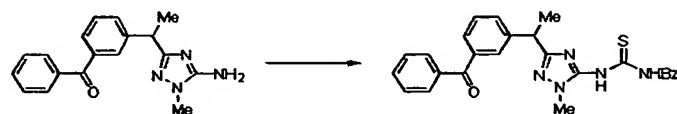
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.66(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.60(s, 3H), 4.12(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.38(br, 2H), 7.34-7.62(m, 6H), 7.77-7.82(m, 3H)

【0212】

#### 参考例 4 5

N-ベンゾイル-N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}チオウレア

【化 1 8 9】



参考例 4 4 で得た化合物 (4.8g) をジクロロエタン (50ml) に溶かし、ベンゾイルイソチオシアナート (2.8ml) を加え、反応液を4時間還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=2:3~1:1) で精製し

、目的物 (5.6g) を得た。

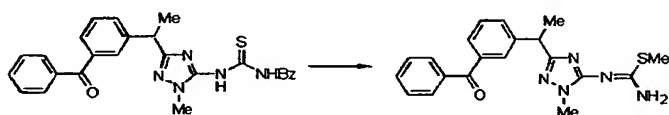
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.73(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.81(s, 3H), 4.31(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.40-7.72(m, 9H), 7.77-7.92(m, 5H), 9.32(br, 1H), 12.12(br, 1H)

【0213】

参考例 4 6

メチル N'-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル] イミドチオカーバメート

【化 190】



参考例 4 5 で得た化合物 (5.6g) を THF (50ml)、メタノール (50ml) に溶かし、炭酸カリウム (2.47g) を加えた後、反応液を 4 時間還流した。水を加え溶媒を濃縮後、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をアセトン (70ml) に溶かした。炭酸カリウム (1.81g)、ヨウ化メチル (0.82ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。アセトンを濃縮後、水、クロロホルムを加え分液、抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=1:2) で精製し、目的物 (3.4g) を得た。

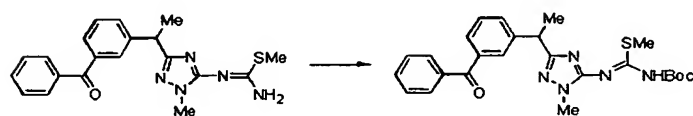
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.67(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.49(s, 3H), 3.74(s, 3H), 4.21(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.35-7.50(m, 3H), 7.53-7.64(m, 3H), 7.76-7.86(m, 3H)

【0214】

参考例 4 7

3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-5-{[(Z)-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ](メチルスルファニル)メチリデン]アミノ}-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール

【化 191】



60%水素化ナトリウム (0.50g) のTHF (20ml) 懸濁液に、参考例46で得た化合物 (1.9g) のTHF (20ml) 溶液を0℃で滴下した。5分後、Boc20 (2.19g) を滴下し、45分攪拌した。室温に昇温してさらに3時間攪拌した。水、酢酸エチルを加え分液、抽出後、有機層を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=1:2) で精製し、目的物 (2.1g) を得た。

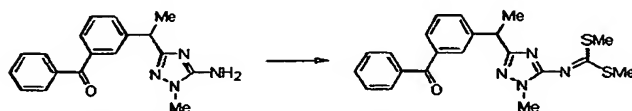
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.49(s, 3H), 1.70(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.43(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.24(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.38-7.50(m, 3H), 7.54-7.65(m, 3H), 7.76-7.81(m, 3H), 12.35(br, 1H)

【0215】

参考例48

ジメチル 3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルジチオイミドカーボネート

【化192】



参考例44で得た化合物を用い、参考例18と同様な操作で目的物を得た。

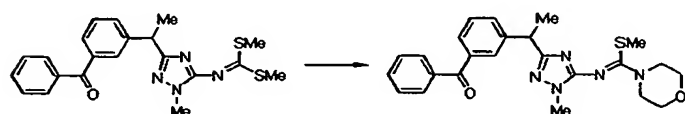
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.55(brs, 6H), 3.75(s, 3H), 4.27(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.36-7.52(m, 3H), 7.54-7.67(m, 3H), 7.77-7.90(m, 3H)

【0216】

参考例49

メチル N-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-yl}-4-モルホリンカルボイミドチオエート

【化193】



参考例48で得た化合物を用い、参考例19と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.69(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.97(s, 3H), 3.60(s

, 3H), 3.67-3.75(m, 8H), 4.23(q, 1H, J=7.3Hz), 7.35-7.50(m, 3H), 7.54-7.64(m, 3H), 7.76-7.83(m, 3H)

【0217】

参考例 5 0

{3-[1-(5-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-yl)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン

【化 1 9 4】



参考例 4 3 で得た化合物 (36g) をエタノール (300ml) に溶かし、ヒドラジン・1水和物 (4.8ml) を加え、0℃で10分、室温で20分攪拌した。反応液に水を加えエタノールを濃縮後、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残渣をカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン=3:1~クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、目的物 (20.9g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  ppm: 1.58(d, 3H, J=7.0Hz), 4.11(q, 1H, J=7.0Hz), 5.94(br, 2H), 7.51-7.83(m, 10H)

【0218】

参考例 5 1

メチル N'-{3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}イミドチオカーバメート

【化 1 9 5】



参考例 5 0 で得た化合物を用い、参考例 4 6 および参考例 4 7 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.70(d, 3H, J=7.2Hz), 2.45(s, 3H), 4.20(q, 1H, J=7.2Hz), 7.31-7.63(m, 6H), 7.70-7.83(m, 3H)

【0219】

参考例 5 2



メチル N'-{5-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル} イミドチオカーバメート

【化 196】



参考例 51 で得た化合物を用い、参考例 40 と同様な操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.73(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.52(s, 3H), 3.57(s, 3H), 4.21(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.34-7.50(m, 4H), 7.54-7.64(m, 2H), 7.72-7.78(m, 3H)

【0220】

参考例 53

(3-{1-[5-アミノ-1-(フェニルスルフォニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]エチル}フェニル)(フェニル)メタノン

【化 197】



60%水素化ナトリウム (0.75g) の THF (30ml) 懸濁液に、参考例 50 で得た化合物 (5.0g) の THF (20ml)、DMF (10ml) 溶液を  $0^\circ\text{C}$  で滴下した。30分後、ベンゼンスルホニルクロライド (2.4ml) を加えた。30分後、水、酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=1:3) で精製し、目的物 (6.6g) を得た。

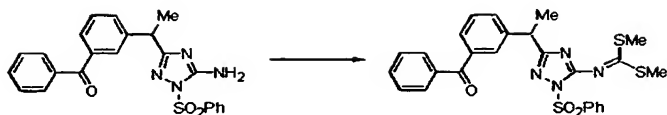
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.50(d, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.98(q, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.83(br, 2H), 7.25-7.93(m, 14H)

【0221】

参考例 54

ジメチル 3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルフォニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルジチオイミドカーボネート

【化 1 9 8】



参考例 5-3 で得た化合物 (6.6g) を THF (100ml) に溶かし、60%水素化ナトリウム (0.67g) を 0℃ で加えた。30 分後、二硫化炭素 (1.85ml) を加え、50 分後、60%水素化ナトリウム (0.67g) を加えた。1.5 時間後、よう化メチル (3.8ml) を滴下し、1 時間 0℃ で攪拌した。水、酢酸エチルを加え、分液、抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル/ヘキサン=1:2) で精製し、目的物 (6.2g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.64(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.58(s, 6H), 4.24(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.31-7.64(m, 9H), 7.73-7.84(m, 3H), 7.96-8.02(m, 2H)

【0222】

参考例 5 5

メチル N-[3-[1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1-(フェニルスルフォニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]-4-モルホリンカルボイミドチオエート

【化 1 9 9】



参考例 5 4 で得た化合物を用い、参考例 1 9 と同様な操作により目的物を得た。

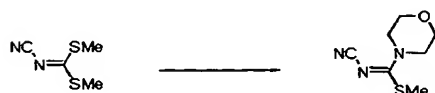
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.63(d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.97(s, 3H), 3.67(s, 8H), 4.19(q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.31-7.64(m, 9H), 7.73-7.78(m, 3H), 7.95-8.01(m, 2H)

【0223】

参考例 5 6

メチル N-シアノ-4-モルホリンカルボイミドチオエート

【化 2 0 0】



ジメチルシアノジチオイミノカーボネート (50g) をエタノール (500ml) に溶かし、室温でホルホルン (45ml) を加えた。2時間後、生成した結晶をろ過し、エタノールで洗浄した。得られた結晶を乾燥し、目的物 (51g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.80(s, 3H), 3.70-3.75(m, 4H), 3.83-3.88(m, 4H)

【0224】

#### 参考例 57

2-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル) プロパンチオ酸 O-エチル

【化 201】



フルルビプロフェンエチルエステル (20.0g) のキシレン溶液にローソン試薬 (Lawesson's Reagent; 17.8g) を加え 39 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物 (14.2g) を得た。

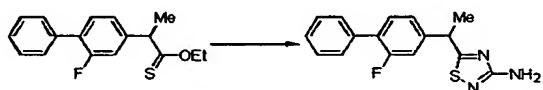
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.37(t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.62(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.17(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.45-4.56(m, 2H), 7.15-7.21(m, 2H), 7.34-7.46(m, 4H), 7.52-7.55(m, 2H)

【0225】

#### 参考例 58

5-[1-(2-フルオロ [1,1'-ビフェニル]-4-イル) エチル]-1,2,4-チアジアゾール 3-アミン

【化 202】



アセチルグアニジン (4.10g) の THF (20.0ml) 懸濁液の中に、氷冷下、55%-水素化ナトリウム (1.94g) を数回に分けて加え、30分攪拌した後、室温に戻し、参考例 57 で得た化合物 (14.0g) を加えた。原料の消失を確認した後、ヘキサン (200ml) を加え、上澄みを捨てた。残渣にエタノール (50ml) と酢酸 (2.6ml) を加え、これに、氷冷下、クロロホルム (20ml) に溶かした臭素 (2.71ml) を滴下した。室温に戻

して30分攪拌した後、過剰の飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、目的物(2.65g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.68(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.62(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.69(s, 2H), 7.29-7.56(m, 8H)

【0226】

#### 参考例 59

2-(3-ベンゾイルフェニル)プロパンチオ酸O-メチル

【化 203】



参考例 28 で得た化合物(59.8g)に硫酸ジメチル(29.7g)を加え、100℃で1時間加熱した。反応液を室温まで冷却した後、1,4-ジオキサン(200ml)で希釈し、氷冷下、ピリジン(70ml)を加え、これに硫化水素を1.5時間吹き込んだ。この反応液を飽和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は1N-塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムで精製して目的物(19.8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.64(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.05(s, 3H), 4.23(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.40-7.69(m, 6H), 7.79-7.82(m, 3H)

【0227】

#### 参考例 60

{3-[1-(3-アミノ-1,2,4-チアジアゾール5-イル)エチル]フェニル}(フェニル)メタノン

【化 204】



参考例 59 で得た化合物を用いて、参考例 58 と同様の操作により目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.78(d, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.46(q, 1H,  $J=7.1\text{Hz}$ )

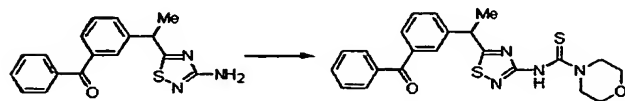
, 4.96(s, 2H), 7.45-7.51(m, 3H), 7.55-7.63(m, 2H), 7.72(ddd, 1H, J=7.5, 1.5, 1.5Hz), 7.78-7.81(m, 3H)

【0228】

参考例 6 1

N- {5- [1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール3-イル}-4-モルホリンカルボチオアミド

【化 205】



参考例 60 で得た化合物 (1.57g、5mmol)、クロロホルム100ml、炭酸水素ナトリウム (2.31g、27.5mmol)、水25mlをとり、氷冷下撹拌した。ここにチオホスゲン (0.95ml、12.5mmol) を少しづつ滴下した。滴下後5時間氷冷下撹拌後、反応液を分液し、有機層は飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、溶媒留去した。残渣をアセトニトリル10mlに溶かし、モルホリン1.7mlを加え室温撹拌した。30分後、水、酢酸エチルを加え、分液、有機層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、溶媒留去した。これをカラム精製し、黄色オイル状の目的物(1.415g)を得た。

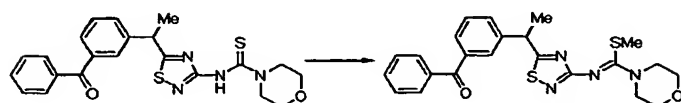
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8.18(s, 1H), 7.71-7.81(m, 4H), 7.46-7.64(5H, m), 4.52(q, J=7.1Hz, 1H), 3.83-3.91(m, 4H), 3.72-3.81(m, 4H), 1.80(d, J=7.1Hz, 3H)

【0229】

参考例 6 2

メチル N- {5- [1-(3-ベンゾイルフェニル)エチル]-1,2,4-チアジアゾール3-イル}-4-モルホリンカルボイミドチオエート

【化 206】



参考例 6 1 で得た化合物を用い、参考例 3 9 と同様な方法で目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7.76-7.82(m, 3H), 7.67-7.73(m, 1H), 7.55-7.6

3(m,2H), 7.42-7.51(m,3H), 4.55(q,J=7.1Hz,1H), 3.77-3.81(m,4H), 3.70-3.75(m,4H), 1.99(s,3H), 1.83(d,J=7.1Hz,3H)

【0230】

#### 試験例 1

#### アジュバント関節炎の抑制

実験動物としてSD系雄性ラットを用いた。Mycobacterium butyricumの死菌菌体を0.5%の濃度になるよう流動パラフィンに懸濁した液をラットの右側後肢足趾皮下に注入した。17日後に左側後肢にも明確な二次炎症の発症が認められた動物を選び、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させた本発明化合物を5日間連続経口投与し、投与終了から5時間後の後肢容積を投与開始時の後肢容積と比較し、この差により腫脹抑制作用の評価を行なった。その結果を表1から表2に示す。

【0231】

【表 1】

投与化合物	経口投与量 (mg/kg)	動物数	浮腫量の増加 (ml)	
			注射足	非注射足
対照	—	10	0.23	0.06
実施例 4 9 の化合物	50	10	-0.24	-0.17
インドメタシン	0.5	10	-0.70	-0.57

【0232】

【表 2】

投与化合物	経口投与量 (mg/kg)	動物数	浮腫量の増加 (ml)	
			注射足	非注射足
対照	—	8	0.42	0.67
実施例 1 の化合物	50	8	-0.12	0.02
実施例 7 3 の化合物	50	8	-0.95	-0.78
インドメタシン	0.5	8	-0.88	-0.59

---

【0233】

【発明の効果】

本発明により、物性に優れ、かつ免疫異常と慢性炎症、いずれにも強い改善効果を示す薬剤の提供が可能になった。

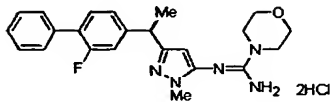
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 物性に優れ、かつ免疫異常と慢性炎症、いずれにも強い改善効果を示す薬剤を提供する。

【解決手段】 下式で表される化合物に代表される複素芳香環化合物。

【化 1】



【選択図】 なし



認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-058217
受付番号	50000251371
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成12年 3月 8日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年 3月 3日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000183370]

1. 変更年月日	1990年 8月 9日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
氏 名	住友製薬株式会社